

DT.

PC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-98017

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE SULFONAMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRANSTORNOS NEURODEGENERATIVOS.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

AG1K 31/18; L61P 25/28.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de septiembre de 2006

P2006/000185

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-098017-00000-0000-
 Fec: 2006-09-28 16:38:55 Dep: 2020 NUECREACIONES
 Tra: 11 PATENTE I/II
 Evt: 379 FASE NACIONAL II
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 229

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-11-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHAEL A. BRODNEY, KAREN J. COFFMAN

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000796

Fecha Marzo 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/095334

Fecha Octubre 13, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS DE SULFONAMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS.

Clasificación Internacional (51) C07C 311/19, 311/29, C07D 215/22, 257/04,
263/32, 271/06, 285/06, 295/12, A61K 31/18, A61P 25/28.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 1, 2004

(31) Número de Solicitud

60/558.660

9

Comprobante de pago No. 06 -72.736

Fecha Septiembre 20, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

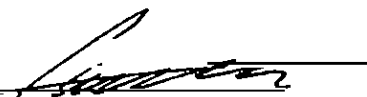
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098017--00000-0000
Fec: 2006-09-20 16:38:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 229

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,736
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198850	20/09/2006	4,848,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		2 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 2005
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS Y VICEVERSA
RESOLUCIÓN NO. 0138 DEL 11 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO AMBLES RAMA LEONARDO
C. C. C. E. T. T.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRADO EN LA CIUDAD DE NEW YORK
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

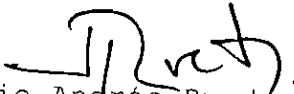
6
b

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10404952A**
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR PÚBLICO OFICIAL
Escribanía de Fechos y Actos - 0965001
BOGOTÁ DISTRITO CAPITAL - COLOMBIA
CALLE 10 DE FEBRERO DE 1957 N.º 100-100

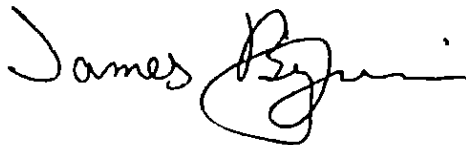
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp 10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana Maria Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, . Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

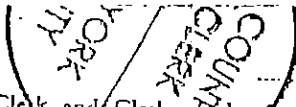
Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, Pafs: New York, NY USA

X
9

State of New York
County of New York, } ss.:



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Arthur Z. Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and fixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

NOV 12 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01KI6116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

u

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de
Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 23 de marzo de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número **139262**
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por **SHERRYL H. NEWMAN**.

12

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE SULFONAMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

(Fdo) Michael A. BRODNEY 25 de febrero de 2005.
Lugar, fecha y firma – Michael A. BRODNEY

(Fdo) Karen J. COFFMAN 25 de febrero de 2005.
Lugar, fecha y firma – Karen J. COFFMAN

Por el presente certifico que este es el documento original.
(Fdo) Sami Swadek 22/mar/05

Washington, Distrito de Columbia suscrito y jurado ante mi en presencia
mia, el 22 de marzo de 2005.
(Fdo) ALBERT L. THEMES
Notario Público

Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

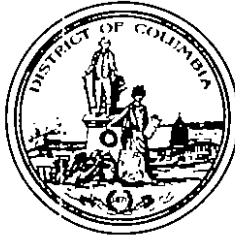
Suscrito y jurado ante mí, el 22 de marzo de 2005.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

13

06/185 47
14



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA

ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

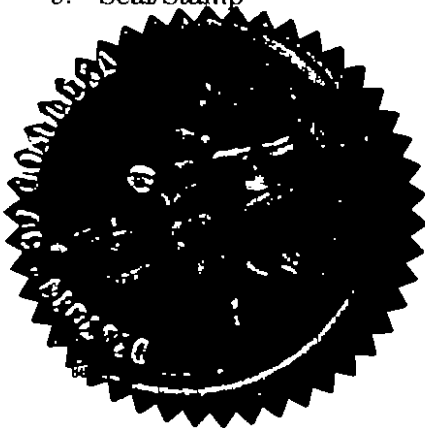
5. at Washington, D.C.

6. the 23RD day of MARCH 2005

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 139262

9. Seal/Stamp



10. Signature

Sherryl H. Newman
SHERRYL H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America** whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **SULFONAMIDE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Michael A. Brodney

FEB 25 2005

Place, date and signature - Michael A. BRODNEY

Karen J. Coffman

FEB 25 2005

Place, date and signature - Karen J. COFFMAN

CONFIDENTIAL - NOT FOR
DISTRIBUTION

CONFIDENTIAL - NOT FOR
DISTRIBUTION

CONFIDENTIAL - NOT FOR
DISTRIBUTION

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
22 day of MAR, 2005, a Notary Public
in and for the Washington of DC.
Albert S. Thomas
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

**I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT**

SAM SWANEK 3 22.05

Washington, District of Columbia
Subscribed and sworn to before me,
In my presence, this day of

MAR 22 2005

Albert S. Thomas
Notary Public
My commission expires June 14, 2009.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095334 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07C 311/19**,
311/29, C07D 215/22, 257/04, 263/32, 271/06, 285/06,
295/12, A61K 31/18, A61P 25/28

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000796

(22) International Filing Date: 21 March 2005 (21.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/558,660 1 April 2004 (01.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER
PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRODNEY,
Michael, A.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT
06340 (US). **COFFMAN, Karen, J.** [US/US]; Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr. et al.**; Pfizer Inc., P. O.
Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

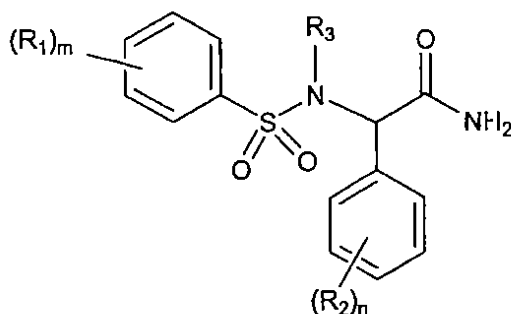
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS



(57) Abstract: The present invention relates to com-
pounds of the Formula (I), wherein R¹, R², R³, m, and
n are as defined. Compounds of the Formula (I) have
activity inhibiting production of Aβ-peptide. The in-
vention also relates to pharmaceutical compositions
and methods for treating disorders and diseases, for
example, neurodegenerative and/or neurological dis-
orders, e.g., Alzheimer's disease, in a mammal com-
prising compounds of the Formula (I).

WO 2005/095334 A1

17

-1-

**SULFONAMIDE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE
DISORDERS**

Cross Reference to Related Application

5 The present application claims benefit of U.S.S.N. 60/558,660 filed on April 1, 2004,
which is incorporated by reference herein in its entirety.

Field of the Invention

10 The present invention relates to the treatment of neurodegenerative and/or
neurological disorders, such as Alzheimer's disease, in mammals, including humans. This
invention also relates to inhibiting, in mammals, including humans, the production of A β -
peptides that can contribute to the formation of neurological deposits of amyloid protein.
More particularly, this invention relates to sulfonamide compounds, pharmaceutical
compositions comprising such compounds and methods of using such compounds, *i.e.*, for
the treatment of neurodegenerative and/or neurological disorders, such as Alzheimer's
disease, related to A β -peptide production.

15 **Background of the Invention**

Dementia results from a wide variety of distinctive pathological processes. The most
common pathological processes causing dementia are Alzheimer's disease (AD), cerebral
amyloid angiopathy (CAA) and prion-mediated diseases. AD affects nearly half of all people
past the age of 85, the most rapidly growing portion of the United States population. As such,
20 the number of AD patients in the United States is expected to increase from about 4 million to
about 14 million by the middle of the next century.

Treatment of AD typically is the support provided by a family member in attendance.
Stimulated memory exercises on a regular basis have been shown to slow, but not stop,
memory loss. A few drugs, for example AriceptTM, provide treatment of AD.

25 A hallmark of AD is the accumulation in the brain of extracellular insoluble deposits
called amyloid plaques and abnormal lesions within neuronal cells called neurofibrillary
tangles. Increased plaque formation is associated with an increased risk of AD. Indeed, the
presence of amyloid plaques, together with neurofibrillary tangles, is the basis for definitive
pathological diagnosis of AD.

30 The major components of amyloid plaques are the amyloid A β -peptides, also called
A β -peptides, that consist of several proteins including those having 38, 40, 42 or 43 amino
acids, designated as the A β ₁₋₃₈, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ and A β ₁₋₄₃ peptides, respectively. The A β -
peptides are thought to cause nerve cell destruction, in part, because they are toxic to
neurons in vitro and in vivo.

35 The A β peptides are derived from larger amyloid precursor proteins (APP proteins),
that consist of four proteins containing 695, 714, 751 or 771 amino acids, designated as the
APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁ and APP₇₇₁, respectively. Proteases are believed to produce the A β

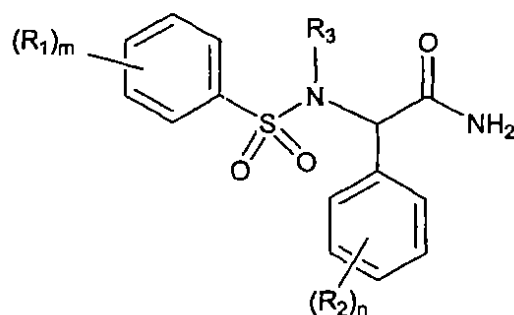
peptides by cleaving specific amino acid sequences within the various APP proteins. The proteases are named "secretases" because the A β -peptides they produce are secreted by cells into the extracellular environment. These secretases are each named according to the cleavage(s) they make to produce the A β -peptides. The secretase that forms the amino
 5 terminal end of the A β -peptides is called the beta-secretase. The secretase that forms the carboxyl terminal end of the A β -peptides is called the gamma-secretase.

This invention relates to novel compounds that inhibit A β -peptide production, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to methods of using such compounds to treat neurodegenerative and/or neurological disorders.

10

Summary of the Invention

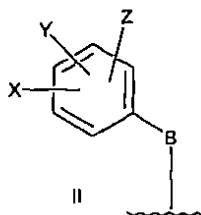
The present invention relates to compounds of the Formula I



I

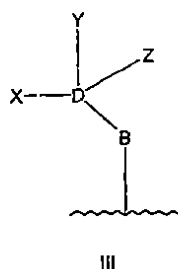
wherein R¹ and R² are each independently selected from -H, -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, -C₁-C₈ alkoxy, -C₂-C₈ alkenoxy, -C₁-C₈ hydroxyalkyl, -C₂-C₈ hydroxyalkenyl, -halo, -CN, -NO₂, -
 15 (CH₂)_qNC(=O)R⁶, -(CH₂)_qC(=O)OR⁵, -(CH₂)_qC(=O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_qNR⁶R⁷, -C₃-C₈ cycloalkyl and -C₅-C₈ cycloalkenyl, wherein R¹ and R² are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₈ alkoxy, -C₁-C₈ alkyl -halo and -OH;

R³ is a group of the Formula II or the Formula III, each as depicted below



20

-3-



wherein B is absent or is selected from $-C_1-C_8$ alkylene and $-C_2-C_4$ alkenylene;

D is selected from $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_{10}$ cycloalkyl, $-(3-10 \text{ membered})$ heterocycloalkyl and $-(5-7 \text{ membered})$ heteroaryl;

5 X, Y and Z are each independently selected from $-H$, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, $-C_1-C_8$ alkoxy, $-C_2-C_8$ alkenoxy, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl, $-C_2-C_8$ hydroxyalkenyl, $-halo$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_q-NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-NHC(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, $-S(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-C_3-C_8$ cycloalkyl, $-(CH_2)_q-((3-10 \text{ membered})$ heterocycloalkyl), $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(CH_2)_q-((4-10 \text{ membered})$ heteroaryl) and $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$;

10 wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, $-C_1-C_8$ alkoxy, $-C_2-C_8$ alkenoxy, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl, $-C_2-C_8$ hydroxyalkenyl, $-halo$, $-OH$ and $-CN$;

and wherein said alkoxy substituent of X, Y and Z is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $-halo$, preferably $-F$;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are each independently selected from $-H$, $-C_1-C_{12}$ alkyl, $-C_2-C_{12}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ cycloalkyl, $-C_5-C_{10}$ cycloalkenyl, $-C_5-C_{13}$ bicycloalkyl, $-C_7-C_{13}$ bicycloalkenyl, $-(3-10 \text{ membered})$ heterocycloalkyl, $-C_6-C_{14}$ aryl and $-(5-8 \text{ membered})$ heteroaryl;

20 wherein NR^6R^7 or NR^7R^8 may in each instance independently optionally form a $-(3-8 \text{ membered})$ heterocycloalkyl;

m is 0, 1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1 or 2;

25 or the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Compounds of the Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric and diastereomeric configurations. The present invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds of the Formula I, as well as racemic compounds and racemic mixtures and other mixtures of stereoisomers thereof.

30 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mandelates mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, salicylate, saccharate, stearate, succinate, sulfonate, stannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of Formula I with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of Formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of Formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal

structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

5 The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

10 A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates,
15 the water molecules are bonded to the metal ion.

 When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the
20 norm.

 Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include, but are not limited to, clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically
25 defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes,
30 see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

 The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as
35 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess

an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{NN}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of Formula I include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of Formula I as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of Formula I.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "B is absent" means a direct bond between the nitrogen and the other groups (e.g., $-\text{N}-\text{D}$).

Unless otherwise indicated, as used herein, the terms "halo" and "halogen" include F, Cl, Br and I.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkyl" includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl and *t*-butyl.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkenyl" includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl and propenyl.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkylene" includes saturated, divalent hydrocarbon radicals i.e., generally present as a bridging group between two other groups, having straight or branched moieties. Examples of alkylene groups include $-\text{CH}_2-$ (methylene); $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (ethylene); $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (propylene), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ (isopropylene) etc.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkenylene" includes divalent hydrocarbon radicals with at least one carbon-carbon double bond and may include straight or branched alkenylene groups, such as ethenylene. Alkenylene groups are generally present as a bridging group between two other groups.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "cycloalkyl" includes non-aromatic saturated cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. "Bicycloalkyl" and "tricycloalkyl" groups are non-aromatic saturated carbocyclic groups consisting of two or three rings respectively, wherein said rings share at least one carbon atom. Unless otherwise indicated, for purposes of the present invention, bicycloalkyl groups include spiro groups and fused ring groups. Examples of bicycloalkyl groups include, but are not limited to, bicyclo-[3.1.0]-hexyl, bicyclo—2.2.1]-hept-1-yl, norbornyl,

spiro[4.5]decyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[4.3]octyl, and spiro[4.2]heptyl. An example of a tricycloalkyl group is adamantanyl. Other cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl groups are known in the art, and such groups are encompassed by the definitions "cycloalkyl," "bicycloalkyl" and "tricycloalkyl" herein. "Cycloalkenyl," "bicycloalkenyl" and "tricycloalkenyl" refer to non-aromatic carbocyclic cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl moieties as defined above, except that cycloalkenyl, bicycloalkenyl and tricycloalkenyl comprise one or more carbon-carbon double bonds connecting carbon ring members (an "endocyclic" double bond) and/or one or more carbon-carbon double bonds connecting a carbon ring member and an adjacent non-ring carbon (an "exocyclic" double bond). Examples of cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclopentenyl, cyclobutenyl and cyclohexenyl, and a non-limiting example of a bicycloalkenyl group is norbornenyl. Cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl and bicycloalkenyl groups also include groups that are substituted with one or more oxo moieties. Examples of such groups with oxo moieties are oxocyclopentyl, oxocyclobutyl, oxocyclopentenyl and norcamphoryl. Other cycloalkenyl, bicycloalkenyl, and tricycloalkenyl groups are known in the art, and such groups are included within the definitions "cycloalkenyl," "bicycloalkenyl" and "tricycloalkenyl" herein.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "aryl" includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, and includes such groups as phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, tetralinyl and fluorenyl. "Aryl" encompasses fused ring groups wherein at least one ring is aromatic.

Unless otherwise indicated, as used herein, the terms "heterocyclic," "heterocycloalkyl," and like terms refer to non-aromatic cyclic groups containing one or more heteroatoms, preferably from one to four heteroatoms, each selected from O, S and N. "Heterobicycloalkyl" groups are non-aromatic two-ringed cyclic groups, wherein said rings share one or two atoms, and wherein at least one of the rings contains a heteroatom (O, S, or N). Heterobicycloalkyl groups for purposes of the present invention, and unless otherwise indicated, include spiro groups and fused ring groups. The heterocyclic (i.e. heterocycloalkyl, heterobicycloalkyl) groups of the compounds of the subject invention can include O, S(O)_{zero-2}, and/or N as heteroatoms, wherein wherein the subscript "zero-2" of S(O)_{zero-2} represents a group of integers consisting of zero, 1 and 2. Thus, S(O)_{zero-2} represents the group consisting of S, S(=O), and S(O)₂. In one embodiment, each ring in the heterobicycloalkyl contains up to four heteroatoms (i.e., from zero to four heteroatoms, provided that at least one ring contains at least one heteroatom). The heterocyclic groups, including the heterobicyclic groups, of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. The heterocyclic groups, including the heterobicyclic groups, may comprise double bonds, e.g., heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are aziridiny, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl,

P
24

-8-

oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, quinolizinyl, quinuclidinyl, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]octyl and 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

Unless otherwise indicated, as used herein, "heteroaryl" refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group containing one or more heteroatoms wherein at least one ring of the group is aromatic is a "heteroaryl" group. The heteroaryl groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl and azaindolyl.

As appreciated by the artisan, the use of Formula I is a convenience and the invention is understood to envision and embrace each and every species hereunder as though individually identified and set forth herein. Thus the present invention contemplates each species separately and any and all combinations and permutations of species falling within Formula I.

The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). The terms referring to the groups also encompass all possible tautomers.

The subject invention also includes all prodrugs of compounds of the Formula I. A prodrug is a compound that may not possess the desired pharmacological activity *per se*, but can be administered, for example parenterally or orally, to a mammal, thereafter being metabolized in the mammal's body to form a compound that does have the desired pharmacological activity. For example, a prodrug of a compound of the Formula I is metabolized, after administration to a mammal, to a compound of the Formula I. Further, it will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of the Formula I, that may be made prior to a final deprotection stage, may, in certain instances, be administered to a mammal and thereafter metabolized in the mammal's body to form compounds

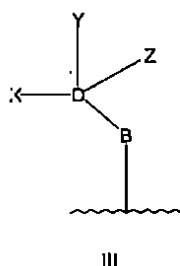
of the invention that are pharmacologically active. Such derivatives are therefore also "prodrugs" of compounds of the Formula I and are part of the present invention.

In another aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein R^1 is halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, and wherein said alkyl and alkoxy are optionally substituted with 1 to 3 halo atoms.

In one aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein R^1 is halo, preferably -Cl, and m is 1.

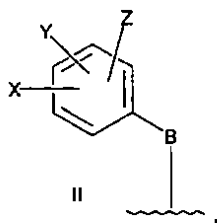
In another aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein R^2 is -H;

In another aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein R^3 is a group of the Formula III, as depicted below



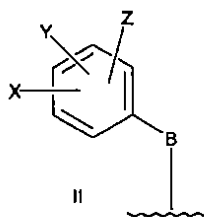
wherein D is $-C_1$ - C_8 alkyl; and X, Y, Z and B are as defined above, and wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined above.

In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



wherein X, Y, Z and B are as defined above, and wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined above.

In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



wherein B is C_1 - C_4 alkylene;

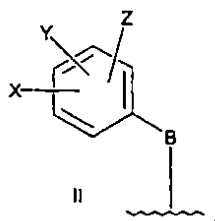
X, Y and Z are each independently selected from -H, $-C_1$ - C_8 alkyl, $-C_2$ - C_8 alkenyl, $-C_1$ - C_8 alkoxy, $-C_2$ - C_8 alkenoxy, -halo, -OH, -CN, -NO₂, $-(CH_2)_q-NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-S(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, $-(CH_2)_q-(3-10$

membered) heterocycloalkyl), $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(CH_2)_q-((4-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$ and $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$;

wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -OH and -CN; and

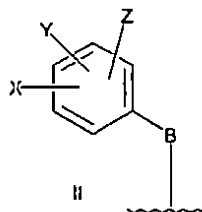
5 q is 0, 1 or 2.

In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



wherein B is methylene; q is 1; and X, Y and Z are as defined immediately above, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined immediately above.

10 In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



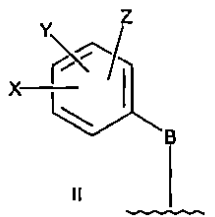
wherein B is C_1-C_8 alkylene;

X, Y and Z are each independently selected from -H, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, $-C_1-C_8$ alkoxy, $-C_2-C_8$ alkenoxy, -halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_q-NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-S(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, $-(CH_2)_q-((3-10 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(CH_2)_q-((4-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$ and $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$;

wherein said alkyl, alkenyl, alkoxy, alkenoxy, $-S(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, aryl and aryloxy of X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -OH and -CN; and

20 q is 0, 1 or 2.

In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below

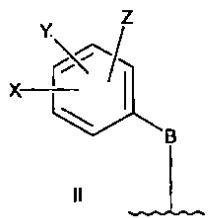


wherein B is C_1-C_8 alkylene; q is 0, 1 or 2; and the aryl of said $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$ of X, Y and Z is phenyl, the R^9 of said $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$ and of said $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, both of X, Y and

25

Z, is phenyl, and the aryloxy of said $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14}$ aryloxy) of X, Y and Z is phenoxy, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined immediately above.

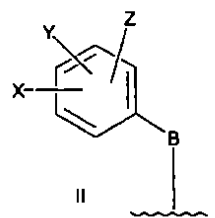
In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



5

wherein B is C_1-C_8 alkylene; q is 0, 1 or 2; and the heterocycloalkyl of said $-(CH_2)_q-(3-10$ membered) heterocycloalkyl of X, Y and Z is selected from pyrrolidinyl and morpholinyl, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined above.

In another aspect, R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



10

wherein B is C_1-C_8 alkylene; q is 0, 1 or 2; and the heteroaryl of said $-(CH_2)_q-(4-10$ membered) heteroaryl of X, Y and Z is selected from imidazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl and tetrazolyl, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted as defined above.

15

In another aspect, R^3 is aryl or benzyl.

Specific embodiments of the present invention include the following compounds of Formula I, all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof that convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

4-[[[1-Carbamoyl-2-phenyl-ethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(R)-2-[[[4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

(R)-2-[[[4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

(R)-2-[Benzyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

(R)-2-[[[4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

(R)-2-[[[4-tert-Butyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
5 acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-oxazol-2-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-amino]-
2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-amino]-2-
10 phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzyl]-amino]-2-
phenyl-acetamide;
(R)-2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,2-dimethyl-propyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
15 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
25 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
30 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-
phenyl-acetamide;
35 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-difluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;

29

-13-

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 5 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-3-methoxy-benzoic acid methyl ester];
- (R)-2-[Biphenyl-2-ylmethyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 10 (R)-2-[(2-Benzenesulfonylmethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3,6-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 15 (R)-3-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester];
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-fluoro-3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,5-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,6-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl-
- 25 acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 30 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-methoxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-hydroxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 35 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,5-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 5 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4,5-dimethoxy-2-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-dimethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 10 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Butoxy-2-trifluoromethyl-quinolin-6-ylmethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 15 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(3-Benzoyloxy-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-pyrazol-1-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-ethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-N-Butyl-4-[[[carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzamide;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-N-methyl-benzamide;
- 25 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-acetic acid 2-oxo-2-phenyl-ethyl ester;
- (R)-2-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 30 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(2-fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-dimethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- and
- 35 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide.

Specific embodiments of the present invention also include the following compounds of Formula I, all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof that convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-N-methyl-
5 2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-N-ethyl-2-phenyl-acetamide;
(R)-4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(methylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl)-
N-methyl-benzamide;
10 (R)-4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(ethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl)-N-methyl-benzamide;
(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-N-methyl-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-N-ethyl-2-phenyl-
15 acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-oxazol-2-yl-benzyl)-amino]-N-methyl-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-oxazol-2-yl-benzyl)-amino]-N-ethyl-2-phenyl-acetamide;
20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-2-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-2-fluoro-benzyl)-amino]-N-methyl-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-2-fluoro-benzyl)-amino]-N-ethyl-2-phenyl-
25 acetamide;
(R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-cyano-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester;
30 (R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-chloro-4-methyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,3,4-trifluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-
35 benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester;

- (R)-4-[[[3-Bromo-benzenesulfonyl]-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 5 (R)-4-[[[Benzenesulfonyl]-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[4-Bromo-benzenesulfonyl]-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 10 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 15 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(toluene-3-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(2-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 20 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(3,5-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 25 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(4-chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 30 (R)-4-[[[4-Bromo-2-methyl-benzenesulfonyl]-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(2-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 35 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl]-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

5 (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-propyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester; and

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of Formula I are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of Formula I which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of Formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, but are not limited to,

(i) where the compound of Formula I contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of Formula (I) is replaced by (C₁-C₈)alkyl;

(ii) where the compound of Formula I contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of Formula I is replaced by (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of Formula I contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of Formula I is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of Formula I may themselves act as prodrugs of other compounds of Formula I.

34

-18-

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of Formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include, but are not limited to,

- (i) where the compound of Formula I contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ -> -CH₂OH);
- (ii) where the compound of Formula I contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);
- (iii) where the compound of Formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR¹R² -> -NHR¹ or -NHR²);
- (iv) where the compound of Formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR¹ -> -NH₂);
- (v) where the compound of Formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and
- (vi) where the compound of Formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-CONH₂ -> COOH).

Compounds of Formula I containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of Formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of Formula I contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or

tartralic acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of Formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include, but are not limited to, isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

5 Isotopically-labeled compounds of Formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -
10 DMSO.

Also within the scope of the invention are intermediate compounds of Formula II as hereinbefore defined, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for compounds of Formula I. The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

15 When preparing compounds of Formula I in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the form of compound of Formula II which provides the best combination of features for this purpose. Such features include, but are not limited to, the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation.

20 Compounds of the Formula I of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts inhibit the production of A β -peptide (thus, gamma-secretase activity) in mammals, including humans. Compounds of the Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, are therefore able to function as therapeutic agents in
25 the treatment of the neurodegenerative and/or neurological disorders and diseases representatively enumerated below, for example Alzheimer's disease, in an afflicted mammal, including a human.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary
30 cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting A β -peptide production, and a pharmaceutically acceptable carrier.

35 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the

37

Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting A β -peptide production, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or a condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary
5 cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disease or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or a condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disease or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of
20 the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting A β -production.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting A β -production.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal,
30 including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a
35 pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition.

38

-22-

The compounds of Formula I may be used alone or used in combination with any other drug, including, but not limited to, any memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant agent, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetidine™, and anti-hypertension agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc. Accordingly, the present invention also relates to the following pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising a compound of the Formula I in combination with other drugs, such as those of the type described above.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition associated with A β -peptide production in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetidine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetidine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's

45
39

-23-

Syndrome, in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, e.g., Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, e.g., Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, e.g., Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, e.g., Cimetidine™, and anti-hypertensive agent, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

10 The present invention also relates to a method of treating a disease or condition associated with A β -peptide production in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, e.g., Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, e.g., Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, e.g., Geodon™, 15 sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, e.g., Cimetidine™, and anti-hypertensive agent, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

20 The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a 25 compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, e.g., Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, e.g., Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, e.g., Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) 30 antagonist, e.g., Cimetidine™, and anti-hypertensive agent, e.g., Norvasc™, Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

35 The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a compound of the

40

-24-

Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, e.g., Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, e.g., Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, e.g., Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, e.g., Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), e.g., Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, e.g., Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, e.g., Novasc™; Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

Compounds of the Formula I, or any of the combinations described in the immediately preceding paragraphs, may optionally be used in conjunction with a known P-glycoprotein inhibitor, such as verapamil.

References herein to diseases and conditions "associated with A β -peptide production" relate to diseases or conditions that are caused, at least in part, by A β -peptide and/or the production thereof. Thus, A β -peptide is a contributing factor, but not necessarily the only contributing factor, to "a disease or condition associated with A β -peptide production."

The compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts may also be used to modulate or inhibit the Notch signaling pathway in organisms, including humans. The Notch signaling pathway is an evolutionarily conserved mechanism utilized by organisms, ranging from worms through humans, to regulate fate determination of various cell lineages. Notch belongs to the family of epidermal growth factor-like homeotic genes, which encode transmembrane proteins with variable numbers of epidermal growth factor-like repeats in the extracellular domain. There is increasing evidence for a role of the Notch pathway in human disease. All of the components of the pathway have yet to be identified, but among those identified to date, mutations that affect their interaction with each other can lead to a variety of syndromes and pathological conditions.

For example, Notch signaling is typically associated with cell fate decision. The finding that Notch activation stimulates capillary outgrowth suggests that Notch receptors must be activated to allow this process to occur. Therefore, Notch modulation provides a method for regulating angiogenesis. Specifically, modulation of Notch signaling can be used to modulate angiogenesis (e.g., by blocking Notch signaling to block angiogenesis). This inhibition of angiogenesis in vivo can be used as a therapeutic means to treat a variety of diseases, including but not limited to cancer, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease and arteriosclerosis.

The Notch pathway is also implicated in the development and maturation of T cells, as described in Radtke, F. et al., Immunity 10:547-558, 1999. The compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts are therefore useful candidates for modulating the

22
41

-25-

immune system, including the treatment of inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection.

In addition, a number of studies published between 2002 and 2004 have provided convincing evidence that Notch signaling is frequently elevated in a variety of human tumors (including, but not limited to breast, prostate, pancreas and T-cell acute lymphoblastic leukemia). One key study provides a strong genetic link to Notch's role in important tumor types. Specifically, Weijzen et al. demonstrated that Notch signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. Weijzen et al. (2002) *Nature Med* 8: 979. Because 30% of human malignancies may carry activating mutations in at least one of the three isoforms of Ras, this finding raises the possibility that Notch inhibitors would be a powerful addition to anti-cancer therapy. Another study's findings support a central role for aberrant Notch signaling in the pathogenesis of human T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Pear et al., *Current Opinion in Hematology* (2004), 11(6), 426-433.

Accordingly, the compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be used for treating a disease or condition selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection.

As used herein, the term "treating" refers to reversing, alleviating or inhibiting the progress of a disease, disorder or condition, or one or more symptoms of such disease, disorder or condition, to which such term applies. As used herein, "treating" may also refer to decreasing the probability or incidence of the occurrence of a disease, disorder or condition in a mammal as compared to an untreated control population, or as compared to the same mammal prior to treatment. For example, as used herein, "treating" may refer to preventing a disease, disorder or condition, and may include delaying or preventing the onset of a disease, disorder or condition, or delaying or preventing the symptoms associated with a disease, disorder or condition. As used herein, "treating" may also refer to reducing the severity of a disease, disorder or condition or symptoms associated with such disease, disorder or condition prior to a mammal's affliction with the disease, disorder or condition. Such prevention or reduction of the severity of a disease, disorder or condition prior to affliction relates to the administration of the composition of the present invention, as described herein, to a subject that is not at the time of administration afflicted with the disease, disorder or condition. As used herein "treating" may also refer to preventing the recurrence of a disease, disorder or condition or of one or more symptoms associated with such disease, disorder or condition. The terms "treatment" and "therapeutically," as used herein, refer to the act of treating, as "treating" is defined above.

7
42**Detailed Description of the Invention**

Compounds of the Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be prepared as described in the following reaction Schemes and discussion. Unless otherwise indicated, as referred to in the reaction schemes and discussion that follow, R¹, R², R³, R⁵, R⁶,
5 R⁷, R⁸, R⁹, A, m, n and q are as defined above.

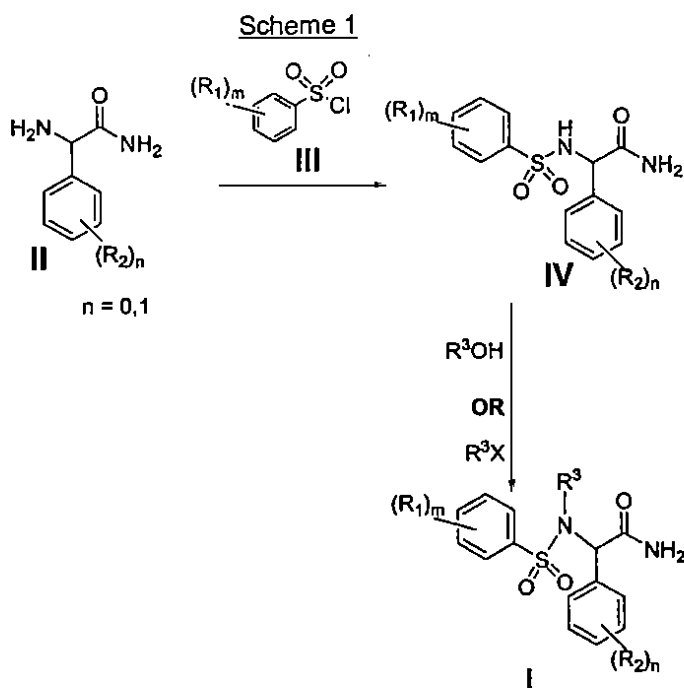
The compounds of Formula I may have asymmetric carbon atoms and may therefore exist as racemic mixtures, diastereoisomers, or as individual optical isomers.

Separation of a mixture of isomers of compounds of Formula I into single isomers may be accomplished according to conventional methods known in the art.

10 The compounds of the Formula I may be prepared by the methods described below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatisations that are familiar to those of ordinary skill in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those described below.

The reactions described below are performed in solvents that are appropriate to the
15 reagents and materials employed and that are suitable for use in the reactions described. In the description of the synthetic methods described below, it is also to be understood that all reaction conditions, whether actual or proposed, including choice of solvent, reaction temperature, reaction duration time, reaction pressure, and other reaction conditions (such as anhydrous conditions, under argon, under nitrogen, etc.), and work up procedures, are those
20 conditions that are standard for that reaction, as would be readily recognized by one of skill in the art. Alternate methods may also be used.

43



Scheme 1 illustrates methods suitable for preparing sulfonamide compounds of formula I. The amide derivatives II are available commercially as racemic mixtures or single enantiomers or prepared by methods known in the chemical literature such as *Chem. Ber.* 1939; 72, 1291; *J. Chem. Soc.* 1911, 99, 323; *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 798; *J. Org. Chem.* 1962, 27, 798; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1997, 106, 67; *Chem. Pharm. Bull.* 2000, 48, 1586; *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3687; *J. Med. Chem.* 2002, 45, 5471; *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1995, 60, 150; *J. Chem. Soc. C.* 1968; 531; *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6007. The amide derivatives II are

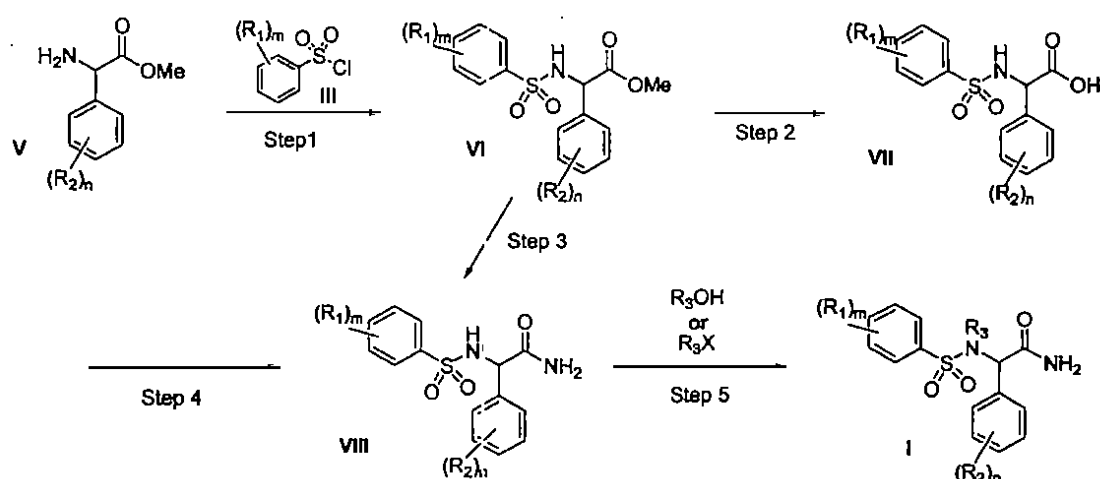
5 reacted with a sulfonyl chloride III in a solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, or ether in which methylene chloride is preferred at a temperature from – 50°C to 50 °C in which –10 °C to 23 °C is preferred to afford sulfonamides IV. The sulfonamides IV are treated with a base such as potassium carbonate, sodium carbonate, alkoxide, alkyl lithium in which potassium carbonate is preferred and R³-X where X is defined

10 as bromide, iodide, fluoride, chloride, alkylsulfonate or arylsulfonate at a temperature from 23 °C to 100 °C where 40 °C to 60 °C is preferred in a solvent such as methylene chloride, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile, or toluene where dimethylformamide is preferred affords compounds of Formula I. Alternatively, sulfonamide

15 IV is treated with triarylphosphine such as triphenylphosphine, a dialkylazodicarboxylate, and R³-OH in a solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, or toluene wherein tetrahydrofuran is preferred at a temperature from 0 °C to 100 °C wherein 23 °C to 50 °C is preferred affords compounds of Formula I.

20

Scheme 2



- 5 Scheme 2 illustrates methods suitable for preparing sulfonamide compounds of formula I. The amide derivatives V are available commercially as racemic mixtures or single enantiomers or prepared by methods previously reported in the chemical literature. In step 1, the amide derivatives V are reacted with a sulfonyl chloride III in a solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, or ether in which methylene chloride is preferred at a temperature from -50°C to 50°C in which -10°C to 23°C is preferred affords sulfonamides VI. In step 2, the ester is hydrolyzed using sodium or lithium hydroxide to afford the acid VII. In step 4, the acid is converted to amide VIII by converting the acid into a leaving group by reaction with oxalyl chloride, thionyl chloride or a mixed anhydride method, using an alkyl chloroformate, such as C_1 - C_4 alkyl chloroformate, in the presence of a base such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine, or dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as, for example, methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluene, diethyl ether, acetonitrile, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), N-methyl pyrrolidinone (NMP), or xylene, at a temperature of from about -30°C to about room temperature followed by the addition of an amine at a temperature from about 0°C to 100°C , preferably 20°C . In step 3, the ester VI can be converted to the amide VIII using methods well known in the chemical literature such as treatment with ammonia in an alcoholic solvent such as methanol with heating from 50°C to 75°C to afford the amides VIII. Alternatively, ester VI can be converted to the amide VIII in the presence of an amine which has been treated with trialkylaluminum preferably trimethylaluminum in an appropriate solvent such as methylene chloride, THF, dioxane, toluene, etc., at an appropriate temperature, such as from about room temperature to about reflux, or in a sealed reactor (such as sealed tube or inscrewed vials). The sulfonamides VIII are treated with a base such as potassium carbonate, sodium

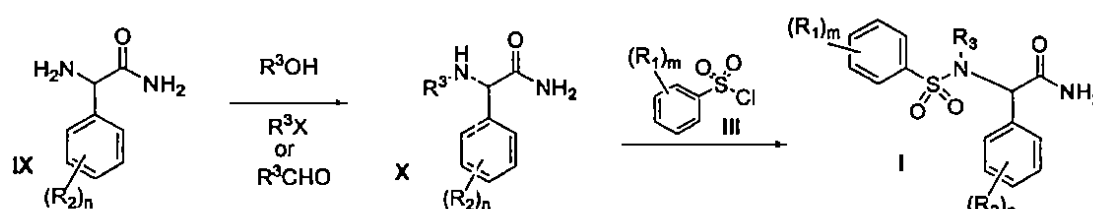
45

-29-

carbonate, alkoxide, alkylolithiate in which potassium carbonate is preferred and R^3-X where X is defined as bromide, iodide, fluoride, chloride, alkylsulfonate or arylsulfonate at a temperature from 23 °C to 100 °C where 40 °C to 60 °C is preferred in a solvent such as methylene chloride, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile, toluene where dimethylformamide is preferred affords compounds of Formula I. Alternatively, sulfonamide VIII is treated with triarylphosphine such as triphenylphosphine, a dialkylazodicarboxylate, and R^3-OH in a solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, toluene wherein tetrahydrofuran is preferred at a temperature from 0 °C to 100 °C wherein 23 °C to 50 °C is preferred affords compounds of Formula I.

10

Scheme 3

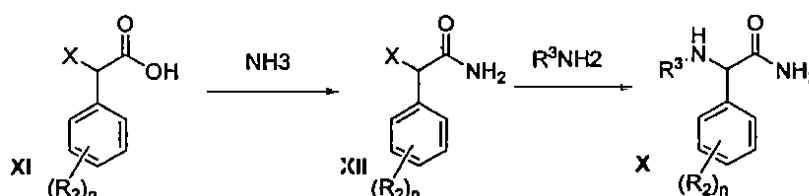


Scheme 3 illustrates methods suitable for preparing sulfonamide compounds of formula I. The amide derivatives IX are available commercially as racemic mixtures or single enantiomers or prepared by methods previously reported in the chemical literature from amines II. The amines IX are treated with a base such as potassium carbonate, sodium carbonate, alkoxide, alkylolithiate in which potassium carbonate is preferred and R^3-X where X is defined as bromide, iodide, fluoride, chloride, alkylsulfonate or arylsulfonate at a temperature from 23 °C to 100 °C where 40 °C to 60 °C is preferred in a solvent such as methylene chloride, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile, toluene where dimethylformamide is preferred affords compounds of Formula X. Alternatively, amines IX is treated with triarylphosphine such as triphenylphosphine, a dialkylazodicarboxylate, and R^3-OH in a solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, toluene wherein tetrahydrofuran is preferred at a temperature from 0 °C to 100 °C wherein 23 °C to 50 °C is preferred affords compounds of Formula X. Alternatively, amine IX is converted to X using a well-established reductive amination method by reacting amine IX with a ketone or aldehyde with or without acid catalyst/ammonium acetate/dry agents (such as anhydrous Na_2SO_4 or $MgSO_4$), and a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride, or sodium borohydride, or the corresponding polymer bound- $NaBH_4$, polymer bound- $NaBH_3CN$, or polymer bound- $NaB(OAc)_3H$, or any reducing agent (e.g., hydrogenation) that is known in the literature for reducing an imine bond to an amine, in an appropriate solvent, such as dichloroethane, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, t-butanol or toluene, at a temperature from about room temperature to about

reflux, preferably from about room temperature to about 65°C. The derivatives **X** are reacted with a sulfonyl chloride **III** in a solvent such as methylene chloride, dichloroethane, toluene, benzene, ether, dimethylformamide in which dichloroethane is preferred at a temperature from -50°C to 100 °C in which 20 °C to 80 °C is preferred affords compounds of Formula I.

5

Scheme 4



Scheme 4 illustrates methods suitable for preparing intermediate **X** which affords sulfonamide compounds of formula I using methods described above. The acid derivatives **XI** are available commercially as racemic mixtures or single enantiomers or are prepared by methods well known in the chemical literature. The amides **XII** are formed from acid **XI** using methods well known in the literature (Cabre, J. Synthesis, 5; 1984, 413-417). Treatment of **XII** (where **X** is halide or aryl sulfonate) with an appropriate amine (R^3NH_2) at a temperature from 23 °C to 100 °C where 60 °C to 80 °C is preferred neat or in a solvent such as methylene chloride, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile, toluene where neat is preferred affords compounds of Formula **X**. Alternatively, treatment of **XII** (where **X** is OH) with a triarylphosphine such as triphenylphosphine, a dialkylazodicarboxylate, and R^3-NH_2 in a solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, toluene wherein tetrahydrofuran is preferred at a temperature from 0°C to 100 °C wherein 23°C to 50°C is preferred affords compounds of Formula **X**.

The starting materials used in the procedures of the Schemes described above, the syntheses of which are not described above, are either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds using methods that will be apparent to those skilled in the art.

The compounds of Formula I, and the intermediates shown in the above reaction schemes, may be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation, such as on silica gel, either with an ethyl acetate/hexane elution gradient, a methylene chloride/methanol elution gradient, or a chloroform/methanol elution gradient. Alternatively, a reverse phase preparative HPLC or chiral HPLC separation technique may be used.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are

88
47

-31-

generally acceptable, and ambient pressure, *i.e.*, about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

A compound of the Formula I of the present invention, or pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal, topical or transdermal (*e.g.*, through the use of a patch) routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.1 mg to about 1000 mg per day, in single or divided doses (*i.e.*, from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight, age and condition of the subject being treated, as well as the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.1 mg/kg to about 5 gm/kg body weight per day, preferably from about 0.1 mg/kg to about 100 mg/kg body weight per day, is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dosage levels are first divided into several small doses for administration throughout the day. Variations based on the aforementioned dosage range may be made by a physician of ordinary skill.

A compound of the Formula I of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. The pharmaceutical compositions formed by combining a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a pharmaceutically acceptable inert carrier, can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Moreover, oral pharmaceutical compositions may be suitably sweetened and/or flavored.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), methylcellulose, alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for

48

-32-

tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred materials in this connection include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various
5 sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions containing a compound of the Formula I of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in either sesame or peanut
10 oil, in aqueous propylene glycol or in sterile aqueous solutions may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all
15 these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The compounds of Formula I of the present invention are useful in inhibiting A β -peptide production (thus, gamma-secretase activity) in mammals, and therefore they are able to function as therapeutic agents in the treatment of the aforementioned disorders and
20 diseases in an afflicted mammal.

A specific compound of the Formula I can be determined to inhibit A β -peptide production using biological assays known to those of ordinary skill in the art, for example the assays described below.

The activity of compounds of the Formula I of the present invention in inhibiting gamma-secretase activity was determined in a solubilized membrane preparation generally according to the description provided in McLendon et al. *Cell-free assays for γ -secretase activity*, The FASEB Journal (Vol. 14, December 2000, pp. 2383-2386). Using such assay, compounds of the present invention were determined to have an IC₅₀ activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 100 micromolar. Preferred compounds of the
25 invention are compounds that were determined to have an IC₅₀ activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 5 micromolar.
30

The following Examples illustrate the present invention. It is to be understood, however, that the invention, as fully described herein and as recited in the claims, is not intended to be limited by the details of the following Examples.

Examples

Preparation 1

2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-3-phenyl-propionic acid methyl ester

2-Amino-3-phenyl-propionic acid methyl ester is dissolved in 25 mL of methylene
5 chloride and the reaction charged with triethylamine (0.97 mL, 7 mmol) and 4-
chlorobenzenesulfonylchloride at 0°C. The reaction is allowed to warm to room temperature
(rt) and stirred overnight. The reaction is quenched with sodium bicarbonate, extracted with
methylene chloride, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The resultant solid
is triturated with 20%ethylacetate/hexanes to provide the title compound. ¹³C NMR (100
10 MHz, CDCl₃) 39.5, 52.8, 57.1, 127.5, 123.8, 128.9, 129.5, 129.6, 135.1, 138.4, 139.4, 171.5.
MS 354.1 m/z (M+1).

(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-acetic acid methyl ester

(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-acetic acid was treated with HCl gas (8g) dissolved in
methanol at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated and
15 aqueous sodium bicarbonate was added until the pH of the mixture remained basic. The
aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. The combined extracts were
dried (Na₂SO₄) and concentrated afford the title compound as an oil. ¹HNMR (400MHz,
CDCl₃) δ 1.90 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.30 (m, 2H).

Preparation 2

2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-3-phenyl-propionamide

To 2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-3-phenyl-propionic acid methyl ester (750 mg)
is added 10mL of a 1.0M solution of ammonia in methanol. The reaction is heated for 48h at
65°C, cooled to room temperature, and the solvent removed. The resultant solid is first
triturated with ethyl acetate, filtered, and then triturated with methylene chloride to provide the
25 title compound. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) 2.70 (dd, 1H, J = 14.0 Hz and 9.6 Hz), 3.01
(dd, 1H, J = 14.0 Hz and 5.4 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 9.0 Hz and 5.0 Hz), 7.05-7.15 (m, 5H),
7.32-7.36 (m, 2H), and 7.53-7.56 (m, 2H). MS 339.1 m/z (M+1).

(R)- 2-Amino-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide

The title compound was prepared in the manner of Preparation 2 utilizing (R)-amino-
30 (4-fluoro-phenyl)-acetic acid methyl ester to yield the desired product. ¹HNMR (400 MHz,
CDCl₃) δ 4.30 (s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

50

-34-

Example 14-((1-Carbamoyl-2-phenyl-ethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid
methyl ester

To a solution of triphenylphosphine (110mmg, 0.4 mmol) in 0.7 mL of tetrahydrofuran
5 is added diisopropyl azodicarboxylate (0.08 mL, 0.4 mmol) and the reaction stirred for 30 min.
To the reaction is added 0.4 mL of tetrahydrofuran, (2-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-3-
phenyl-propionamide (75 mg, 0.2 mmol), and methyl-4-hydroxybenzoate (73mg, 0.4 mmol).
The reaction is allowed to warm to room temperature (rt) and stirred overnight. The solvent is
removed and the resultant residue purified by silica gel chromatography to provide the title
10 compound. C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 35.5, 48.7, 52.4, 61.4, 127.1, 128.8, 128.9, 129.0,
129.3, 129.6, 129.9, 136.8, 138.1, 139.8, 141.7, 166.9, 171.0. MS 487.1 m/z (M+1).

Preparation 3(R)-2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-2-phenyl-acetamide

To a solution of D-(-)-2-Amino-2-phenyl-acetamide (6.0g, 40 mmol) in 150 mL of
15 methylene chloride is added triethylamine (6.9 mL, 50 mmol) and 4-
chlorobenzenesulfonylchloride (8.43g, 40 mmol) at 0°C. The reaction is warmed to room
temperature and stirred overnight. The reaction is quenched with sodium bicarbonate and
methylene chloride is added. The solid is filtered, washed with water and ether and dried in
vacuo to provide 12.3 g of the title compound. C13 NMR (100 MHz, CD3OD) 60.3, 127.3,
20 128.1, 128.4, 128.7, 128.9, 137.1, 138.5, 139.7, 172.9. MS 325.1 m/z (M+1).

(R)-2-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide

The title compound was synthesized according to the procedure of Preparation 3
employing (R)- 2-amino-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide and 4-chlorobenzenesulfonylchloride
to afford the desired product. 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 4.87 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.24
25 m, 2H), 7.6 (dd, 4H, J=2.1, 103).

Example 2(R)-4-((1-Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid
methyl ester

To a solution of triphenylphosphine (48mmg, 0.2 mmol) in 0.7 mL of tetrahydrofuran
30 is added diisopropyl azodicarboxylate (0.04 mL, 0.2 mmol) and the reaction stirred for 30 min.
To the reaction is added 0.4 mL of tetrahydrofuran, (R)-2-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-2-
phenyl-acetamide (32 mg, 0.2 mmol), and methyl-4-hydroxymethylbenzoate (73mg, 0.2
mmol). The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The
solvent is removed and the resultant residue purified by silica gel chromatography to provide
35 the title compound. C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 49.9, 52.3, 64.4, 127.9, 129.0, 129.2,
129.4, 129.5, 130.1, 133.5, 139.7, 142.5, 167.0, 171.0. MS 473.1 m/z (M+1).

57

-35-

Example 2A

(R)-4-[(Carbamoyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl-benzoic acid methyl ester

The title compound was prepared employing the procedure in Example 2 using (R)-
5 2-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide and methyl-4-hydroxymethylbenzoate to afford the desired product. Diagnostic ¹³CNMR (100MHz, CDCl₃) 49.9, 52.3, 63.4, 116.0, 116.2, 127.9, 129.1, 129.5, 129.6, 132.0, 132.1, 139.8, 142.3. MS 491.2 m/z (M+1).

Example 3

10 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared employing the procedure detailed in Example 2, using (4-dimethylaminomethyl-phenyl)-methanol to afford the desired product (10mg, 3% yield); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 45.3, 50.1, 64.0, 64.8, 128.5, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3,
15 129.6, 130.2, 133.9, 135.7, 138.7, 139.4, 171.5 MS 472.1 m/z (M+1).

Example 4

(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared employing the procedure detailed in Example 2, using (4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-methanol to afford the desired product (170mg, 43%
20 yield); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 50.1, 53.7, 63.2, 64.8, 67.2, 128.5, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 130.2, 133.9, 135.7, 138.7, 139.4, 171.4 MS 514.1 m/z (M+1).

Example 5

(R)-2-[Benzyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

25 To a solution of (R)-2-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-2-phenyl-acetamide (350 mg, 1.1 mmol) in 4 mL of dimethylformamide are added benzylbromide (0.18 mL, 1.1 mmol) and potassium carbonate (179 mg, 1.3 mmol). The reaction is heated overnight at 50°C, poured into water/methylene chloride and extracted with methylene chloride. The combined organics are dried with sodium sulfate, concentrated in vacuo, and the resultant residue purified on
30 silica gel chromatography to provide the title compound. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 50.3, 64.8, 127.6, 128.4, 128.6, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 130.2, 133.9, 136.8, 138.6, 139.4, 171.7. MS 415.1 m/z (M+1).

Example 6

(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

35 The title compound was prepared in a manner analogous to that in Example 5, utilizing 4-cyanobenzyl bromide to provide the desired product in 50% yield; ¹³C NMR (100

52

-36-

MHz, CDCl₃) 49.6, 63.8, 110.7, 119.0, 128.4, 129.1, 129.2, 129.5, 129.6, 130.0, 131.8, 133.5, 138.0, 139.8, 143.2, 170.8. MS 440.4 m/z (M+1).

Example 7

(R)-2-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

5 The title compound was prepared as detailed in Example 5, utilizing 1-bromomethyl-4-tert-butyl-benzene to afford the desired product in 28% yield; ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 31.5, 34.6, 50.1, 65.0, 125.3, 128.6, 129.0, 129.1, 129.2, 130.2, 133.3, 134.1, 139.2, 150.8, 171.6. MS 471.1 m/z (M+1).

Example 8

10 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared as detailed in Example 5, utilizing 3-bromomethyl-benzonitrile to afford the desired product in 49% yield; ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 49.3, 63.7, 112.0, 118.9, 128.8, 129.1, 129.3, 129.5, 129.7, 130.0, 130.7, 131.6, 132.5, 133.6, 139.1, 139.8, 170.9. MS 440.0 m/z (M+1).

Example 9

15 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared as detailed in Example 5, utilizing 1-bromomethyl-4-trifluoromethoxy-benzene to afford the desired product in 49% yield; ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 49.4, 64.2, 120.7, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 129.8, 130.0, 133.7, 135.8, 138.5, 20 138.6, 148.3, 171.0. MS 499.0 m/z (M+1).

Example 10

(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared as detailed in Example 5, utilizing 4-(4-bromomethyl-phenyl)-[1,2,3]thiadiazole to afford the product in 8% yield; ¹³CNMR (100 MHz, 25 CDCl₃) 50.0, 64.6, 127.3, 127.9, 128.7, 129.1, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.9, 130.1, 133.8, 138.5, 139.6, 162.7, 171.2. MS 499.0 m/z (M+1).

Example 11

(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-oxazol-2-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared as detailed in Example 5 utilizing 2-(4-bromomethyl-phenyl)-oxazole to afford the title compound in 4% yield; ¹³CNMR (100 MHz, 30 CDCl₃) 50.0, 64.5, 126.3, 126.5, 128.6, 129.2, 129.4, 129.5, 130.1, 133.6, 138.7, 139.5, 139.6, 171.1. MS 482.0 m/z (M+1).

Example 12(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared in the manner outlined in Example 5, utilizing 5-(4-bromomethyl-phenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole to afford the product in 14% yield; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 11.9, 49.8, 64.1, 122.9, 127.8, 128.6, 129.1, 129.2, 129.4, 129.5, 130.1, 133.5, 138.2, 139.7, 142.6, 168.0, 170.9, 175.4 MS 497.1 m/z (M+1).

Example 13(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide

The title compound was prepared in the manner outlined in Example 5, utilizing 5-(4-bromomethyl-phenyl)-2-methyl-2H-tetrazole to afford the product in 5% yield; Diagnostic ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 39.7, 50.0, 64.6, 126.4, 126.7, 127.2, 128.8, 129.2, 129.4, 130.1, 139.4, 139.6, 165.1, 171.1.

Example 14(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide

(R)-4-[[[(1-Carbamoyl-2-phenyl-ethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester (300 mg, 0.63mmol) was dissolved in 1mL THF and the solution was chilled in an ice bath. 3.0 M MeMgBr in diethyl ether (0.63ml, 1.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 45min. An additional portion of MeMgBr (0.63ml, 1.9mmol) was added and, after 30min, the reaction was quenched by slow addition of water. The quenched reaction mixture was diluted with aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane. After drying (sodium sulfate) the combined organics were concentrated to an oil. Purification on a silica gel flash column (40% EtOAc in hexanes) afforded 31mg (10% yield) of the title compound.

Preparation 4(R)-2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-2-phenyl-acetamide

D-(-)-2-Amino-2-phenyl-acetamide (1.0g, 6.7mmol) was partially dissolved in 20ml dichloromethane and treated with trimethylacetaldehyde (723uL, 6.7mmol). After stirring 20 min at room temperature, sodium triacetoxyborohydride (1.77g, 8.4mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature (rt) for 18h. After diluting with aqueous sodium bicarbonate, the mixture was extracted with dichloromethane. The combined organics were dried (Na₂SO₄) and concentrated to a white solid (1.43g, 97% yield). MS 221.2 m/z (M+1).

54

Example 15(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,2-dimethyl-propyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

(R)-2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-2-phenyl-acetamide (700mg, 3.2mmol) was dissolved in dichloromethane (15mL) and chilled in an ice bath. The solution was treated with triethylamine (553uL, 4.0mmol) followed by 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (671mg, 3.2mmol). After heating at 50° C for 18h, the mixture was cooled, diluted with aqueous sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated to an oil. Purification on a silica gel flash column (40%EtOAc in hexanes, eluent) afforded the title compound in 3% yield. ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 28.6, 33.2, 62.7, 70.0, 128.8, 129.0, 121.1, 129.2, 130.7, 133.6, 138.7, 139.0, 172.7. MS 395.1 m/z (M+1).

Examples 16-77

(R)-2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-3-phenyl-propionamide (24.3mg, 0.075mmol) was dissolved in 0.41 ml DMF. The resulting solution was cooled to 0° C and 1 N potassium t-butoxide in THF (0.09 ml, 0.09mmol) was added. After warming to room temperature, the solution was added to a benzyl bromide (0.075mmol) that is substituted as indicated in the respective definitions of R³ in the Examples recited in Table 1 below, and the reaction mixture was heated at 60°C overnight. After cooling and diluting with water, the organics were extracted with dichloromethane, dried with sodium sulfate and concentrated. The samples were purified on a Waters Xterra PrepMS C₁₈ column (5uM, 30 X 100 mm) eluting with 0.1% TFA in water and acetonitrile in a gradient system.

Examples 16-77 in Table 1 were synthesized by methods analogous to those described above.

Table 1

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
16	428.1	429.0	2.38	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
17	428.1	429.0	2.46	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
18	448.0	449.0	2.49	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
19	439.1	440.0	2.31	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
				cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
20	432.0	433.0	2.39	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
21	432.0	433.0	2.39	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
22	482.0	483.0	2.56	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
23	450.0	451.0	2.43	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
24	450.0	451.0	2.44	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
25	482.1	483.0	2.52	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
26	482.1	483.1	2.5	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
27	448.0	449.0	2.45	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
28	484.0	485.0	2.48	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
29	432.1	433.1	2.37	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
30	450.1	451.1	2.36	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
31	516.0	517.0	2.61	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
32	480.1	481.1	2.42	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-difluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
33	500.1	501.1	2.58	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
34	500.1	501.1	2.54	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
35	498.1	499.1	2.55	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
36	502.1	503.1	2.35	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-3-methoxy-benzoic acid methyl ester
37	490.1	491.1	2.61	(R)-2-[Biphenyl-2-ylmethyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
38	568.1	569.1	2.38	(R)-2-[(2-Benzenesulfonylmethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
39	450.1	451.1	2.42	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
40	450.1	451.1	2.44	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
41	468.0	469.0	2.37	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3,6-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
42	472.1	473.1	2.31	(R)-3-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
43	484.0	485.0	2.61	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-

9
57

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
				dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
44	446.1	447.1	2.48	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2- fluoro-3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
45	468.1	469.1	2.46	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,5- trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
46	468.1	469.0	2.41	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,6- trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
47	466.0	467.0	2.52	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2- chloro-4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
48	524.1	525.1	2.65	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(4- fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl- acetamide
49	515.1	516.1	2.52	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2'- cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-amino]-2- phenyl-acetamide
50	428.1	429.1	2.46	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4- methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
51	459.1	460.1	2.35	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3- nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
52	489.1	490.1	2.33	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2- methoxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
53	475.1	476.1	2.21	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2- hydroxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
54	459.1	460.1	2.38	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4- nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
55	450.1	451.1	2.40	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,5-

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
				difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
56	512.0	513.0	2.58	(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-(4- chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
57	500.1	501.1	2.55	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4- fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2- phenyl-acetamide
58	498.1	499.1	2.58	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3- trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
59	519.1	520.1	2.29	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4,5- dimethoxy-2-nitro-benzyl)-amino]-2- phenyl-acetamide
60	444.1	445.1	2.33	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3- methoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
61	475.1	475.1	2.33	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5- dimethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
62	514.0	515.1	2.71	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4- trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-amino]-2- phenyl-acetamide
63	518.1	519.1	2.50	(R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro- benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
64	605.1	606.1	2.77	(R)-2-[(4-Butoxy-2-trifluoromethyl- quinolin-6-yl)methyl)-(4-chloro- benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl- acetamide
65	524.2	525.2	3.02	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)- (5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro- naphthalen-2-yl)methyl)-amino]-2-phenyl- acetamide

8
59

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
66	520.1	521.1	2.65	(R)-2-[(3-Benzoyloxy-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
67	480.1	481.1	2.29	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-pyrazol-1-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
68	442.1	443.1	2.58	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-ethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
69	513.2	514.2	2.27	(R)-N-Butyl-4-[[[(carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzamide
70	471.1	472.1	1.92	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-N-methyl-benzamide
71	590.1	591.1	2.44	(R)- (4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl)-acetic acid 2-oxo-2-phenyl-ethyl ester
72	550.1	551.1	2.70	(R)-2-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
73	518.1	519.1	2.52	(R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
74	524.1	525.1	2.59	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(2-fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide
75	448.0	449.1	2.52	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
76	442.1	443.1	2.56	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-dimethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide
77	500.1	501.1	2.56	(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-

60

Ex	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
				fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide

Examples 78-105

To the appropriate sulfonyl chloride (0.15mmol) was added a slurry of 4-(((carbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester (0.1mmol) in hot dichloroethane containing diisopropylethylamine (0.2mmol). The resulting mixture was heated at 80°C for 48 hours. The cooled reaction mixture was poured into 1.5ml 1M NaOH and extracted three times with dichloromethane. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The samples were purified on a Waters Xterra PrepMS C₁₈ column (5uM, 19X100mm) eluting with 0.1%TFA in water and acetonitrile in a gradient system.

Examples 78-105 in Table 2 were synthesized by methods analogous to those described above.

Table 2

Ex.	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
78	522.11	523.11	2.61	(R)-4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester
79	463.12	464.12	2.33	(R)- 4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-cyano-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester
80	486.1	487.1	2.57	(R)-4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-chloro-4-methyl-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester
81	456.1	457.1	2.38	(R)-4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester
82	492.1	493.1	2.48	(R)-4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,3,4-trifluoro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester
83	474.1	475.1	2.42	(R)-4-(((Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester

61

Ex.	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
84	518.0	519.0	2.50	(R)-4-[[[(3-Bromo-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
85	452.1	453.1	2.42	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
86	438.1	439.1	2.29	(R)-4-[[[Benzenesulfonyl-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
87	518.0	519.1	2.54	(R)-4-[[[(4-Bromo-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
88	506.1	507.1	2.54	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
89	456.1	457.1	2.36	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
90	468.1	469.1	2.33	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
91	452.1	453.1	2.40	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(toluene-3-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
92	472.1	473.1	2.38	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
93	490.1	491.1	2.52	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
94	474.1	475.1	2.38	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
95	474.1	475.1	2.44	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,5-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-

62

Ex.	Theo. Mass	Obs. MS m/z (M+1)	HPLC RT (min)	Name
				benzoic acid methyl ester
96	517.1	518.1	2.52	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
97	470.1	471.1	2.48	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
98	506.1	507.1	2.54	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
99	532.1	533.1	2.61	(R)-4-[[[(4-Bromo-2-methyl-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
100	522.1	523.1	2.52	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
101	498.1	499.1	2.23	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
102	468.1	469.1	2.33	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
103	480.2	481.2	2.65	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
104	480.2	481.2	2.57	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-propyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester
105	483.1	484.1	2.36	(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester

The invention described and claimed herein is not to be limited in scope by the specific embodiments herein disclosed, since these embodiments are intended as illustrations

3
63

-47-

of several aspects of the invention. Any equivalent embodiments are intended to be within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the

5 appended claims.

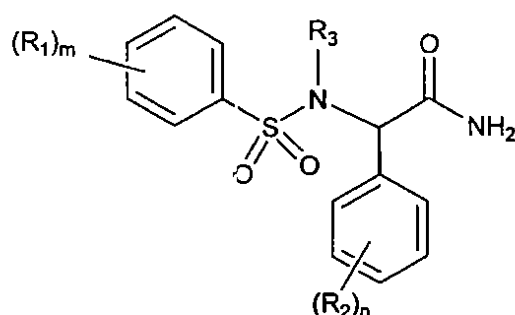
70
62

-48-

CLAIMS

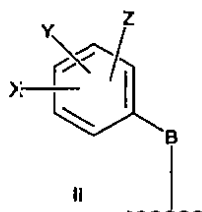
What is claimed is:

1. A compound of the Formula I

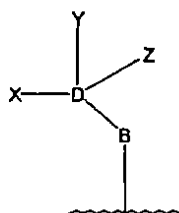


I

- 5 wherein R^1 and R^2 are each independently selected from -H, -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, -C₁-C₈ alkoxy, -C₂-C₈ alkenoxy, -C₁-C₈ hydroxyalkyl, -C₂-C₈ hydroxyalkenyl, -halo, -CN, -NO₂, -(CH₂)_qNC(=O)R⁶, -(CH₂)_qC(=O)OR⁵, -(CH₂)_qC(=O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_qNR⁶R⁷, C₃-C₈ cycloalkyl and -C₅-C₈ cycloalkenyl, wherein R^1 and R^2 are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₈ alkoxy,
- 10 -C₁-C₈ alkyl -halo and -OH;
- R^3 is a group of the Formula II or the Formula III, each as depicted below



II



III

- 15 wherein B is absent or is selected from C₁-C₈ alkylene and C₂-C₄ alkenylene;
- D is selected from -C₁-C₈ alkyl, -C₃-C₁₀ cycloalkyl, -(3-10 membered) heterocycloalkyl and -(5-7 membered) heteroaryl;
- X, Y and Z are each independently selected from -H, -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, -C₁-C₈ alkoxy, -C₂-C₈ alkenoxy, -C₁-C₈ hydroxyalkyl, -C₂-C₈ hydroxyalkenyl, -halo, -OH, -CN, -

65

-49-

NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-NHC(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -S(C₁-C₈ alkyl), -C₃-C₈ cycloalkyl, -(CH₂)_q-((3-10 membered) heterocycloalkyl), -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryl), -(CH₂)_q-((4-10 membered) heteroaryl) and -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryloxy);

5 wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, -C₁-C₈ alkoxy, -C₂-C₈ alkenoxy, C₁-C₈ hydroxyalkyl, -C₂-C₈ hydroxyalkenyl, halo, -OH and -CN;

and wherein said alkoxy substituent of X, Y and Z is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo;

10 R⁶, R⁶R⁷, R⁸ and R⁹ are each independently selected from -H, -C₁-C₁₂ alkyl, -C₂-C₁₂ alkenyl, -C₃-C₁₀ cycloalkyl, -C₆-C₁₀ cycloalkenyl, -C₅-C₁₃ bicycloalkyl, -C₇-C₁₃ bicycloalkenyl, - (3-10 membered) heterocycloalkyl, -C₆-C₁₄ aryl and -(5-8 membered) heteroaryl;

wherein NR⁶R⁷ or NR⁷R⁸ may in each instance independently optionally form a -(3-8 membered) heterocycloalkyl;

15 m is 0, 1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2 or 3; and

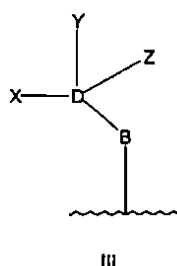
q is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ is halo, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy, and wherein said alkyl and alkoxy are optionally substituted with 1 to 3 halo atoms.

3. A compound according to claim 1, wherein R² is -H.

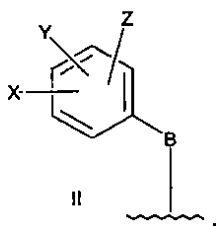
4. A compound according to claim 1, wherein R³ is a group of the Formula III, as depicted below



25 wherein D is a -C₁-C₈ alkyl, and X, Y, Z and B are as defined in claim 1 above, and wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 1 above.

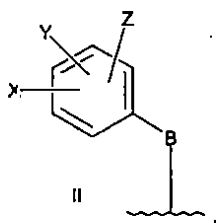
5. A compound according to claim 1, wherein R³ is a group of the Formula II, as depicted below

66



wherein X, Y, Z and B are as defined in claim 1 above, and wherein X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 1 above.

6. A compound according to claim 5, wherein R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



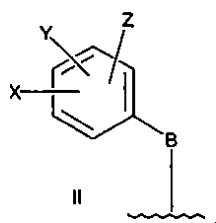
wherein B is C_1 - C_8 alkylene;

- X, Y and Z are each independently selected from -H, $-C_1$ - C_8 alkyl, $-C_2$ - C_8 alkenyl, $-C_1$ - C_8 alkoxy, $-C_2$ - C_8 alkenoxy, -halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-(CH_2)_q-NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-S(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, $-(CH_2)_q-((3-10 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(CH_2)_q-((4-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$ and $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$;

wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -OH and -CN; and

- q is 0, 1 or 2.

7. A compound according to claim 6, wherein R^3 is a group of the Formula II, as depicted below

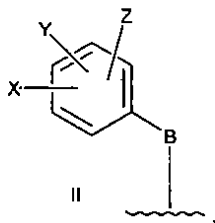


wherein B is methylene; q is 1; and X, Y and Z are as defined in claim 6 above, wherein said

- X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 6 above.

8. A compound according to claim 6, wherein R^3 is a group of the Formula II, as depicted below

-51-



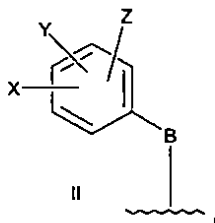
wherein B is C₁-C₈ alkylene;

X, Y and Z are each independently selected from -H, -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, -C₁-C₈ alkoxy, -C₂-C₈ alkenoxy, -halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -
 5 (CH₂)_q-C(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -S(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -(CH₂)_q-((3-10 membered) heterocycloalkyl), -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryl), -(CH₂)_q-((4-10 membered) heteroaryl) and -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryloxy);

wherein said alkyl, alkenyl, alkoxy, alkenoxy, -S(C₁-C₈ alkyl), aryl and aryloxy of X, Y and Z are each optionally independently substituted with from one to three substituents
 10 independently selected from halo, -OH and -CN; and

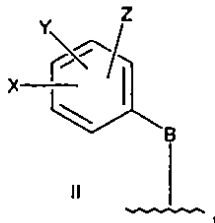
q is 0, 1 or 2.

9. A compound according to claim 8, wherein R³ is a group of the Formula II, as depicted below



15 wherein B is C₁-C₈ alkylene; q is 0, 1 or 2; and the aryl of said -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryl) of X, Y and Z is phenyl, the R⁹ of said -(CH₂)_q-C(=O)R⁹ and of said -(CH₂)_q-SO₂R⁹, both of X, Y and Z, is phenyl, and the aryloxy of said -(CH₂)_q-(C₆-C₁₄ aryloxy) of X, Y and Z is phenoxy, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 8 above.

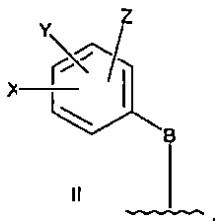
20 10. A compound according to claim 8, wherein R³ is a group of the Formula II, as depicted below



wherein B is C₁-C₈ alkylene; q is 0, 1 or 2; and the heterocycloalkyl of said -(CH₂)_q-(3-10 membered) heterocycloalkyl of X, Y and Z is selected from pyrrolidinyl and morpholinyl,

wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 8 above.

11. A compound according to claim 8, wherein R^3 is a group of the Formula II, as depicted below



wherein B is C_1 - C_8 alkylene; q is 0, 1 or 2; and the heteroaryl of said $-(CH_2)_q$ -(4-10 membered) heteroaryl of X, Y and Z is selected from imidazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl and tetrazolyl, wherein said X, Y and Z are each optionally independently substituted according to claim 8 above.

12. A compound according to claim 1, wherein R^3 is aryl or benzyl.
13. A compound according to claim 2, wherein said halo is chlorine and m is 1.
14. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 4-(((1-Carbamoyl-2-phenyl-ethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester;
- 4-(((Carbamoyl-phenyl)-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-dimethylaminomethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[Benzyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-oxazol-2-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide;

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,2-dimethyl-propyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 5 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-cyano-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 10 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 15 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,6-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 25 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-difluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- 30 acetamide;
- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-3-methoxy-benzoic acid methyl ester;
- 35 (R)-2-[Biphenyl-2-ylmethyl-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
- (R)-2-[(2-Benzenesulfonylmethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;

- (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,3,6-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-3-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-
5 benzoic acid methyl ester;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,4-dichloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-fluoro-3-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,5-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
10 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,4,6-trifluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl-
acetamide;
15 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-methyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-methoxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-
20 acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-hydroxy-5-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2,5-difluoro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
25 (R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-
30 acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4,5-dimethoxy-2-nitro-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-dimethoxy-benzyl)-amino]-2-phenyl-
35 acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-
acetamide;

- (R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Butoxy-2-trifluoromethyl-quinolin-6-ylmethyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
5 (R)-2-[(3-Benzoyloxy-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-pyrazol-1-yl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-ethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
10 (R)-N-Butyl-4-[[[(carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzamide;
(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-N-methyl-benzamide;
(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-phenyl]-acetic acid 2-oxo-2-phenyl-ethyl ester;
15 (R)-2-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Benzoyl-benzyl)-(4-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-[3-(2-fluoro-phenoxy)-benzyl]-amino]-2-phenyl-acetamide;
20 (R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(3,5-dimethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
(R)-2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-phenyl-acetamide;
25 (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-cyano-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-chloro-4-methyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
30 (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,3,4-trifluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
35 (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

- (R)-4-[[[3-Bromo-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 5 (R)-4-[[Benzenesulfonyl-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[4-Bromo-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 10 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 15 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(toluene-3-sulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2-chloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 20 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,5-difluoro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 25 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 30 (R)-4-[[[4-Bromo-2-methyl-benzenesulfonyl)-(carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(2-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- 35 (R)-4-[[[Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;

5 (R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(4-propyl-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester; and

(R)-4-[[[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-(3-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-methyl]-benzoic acid methyl ester

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 15. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, comprising an amount of the compound according to claim 1 that is effective in
15 inhibiting A β -peptide production or treating such disease and condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple
20 sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of the compound according to claim 1 that is effective in inhibiting A β -production or treating such disease or condition.

17. A method of treating a disease or condition associated with A β -peptide production in a mammal, comprising administering to said mammal (a) the compound
25 according to claim 1; and (b) a memory enhancement agent, antidepressant, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent, a Histamine (H₂) antagonist or anti-hypertensive agent; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

30 18. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition associated with the modulation of the Notch signaling pathway comprising the compound of Formula I according to claim 1, or their pharmaceutically acceptable salts.

19. The composition of claim 18, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis,
35 psoriasis, inflammatory bowel disease, inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection.

20. The composition of claim 19, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of cancer.

21. A method of treating a disease or condition selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection, comprising administering to said mammal an amount of the compound according to claim 1 that is effective in modulating Notch signaling pathway or treating such disease or condition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/19 C07C311/29 C07D215/22 C07D257/04 C07D263/32
C07D271/06 C07D285/06 C07D295/12 A61K31/18 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/053912 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 3 July 2003 (2003-07-03) page 5 - page 6; claims 1,24,25	1-17
A	WO 03/051825 A (EXELIXIS) 26 June 2003 (2003-06-26) page 1 - page 7; claims 1,31	1-14, 18-21



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
E earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

17/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000796

76

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16,17,21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000796

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03053912	A	03-07-2003	AU	2002357333 A1	09-07-2003
			BR	0215182 A	19-10-2004
			CA	2471099 A1	03-07-2003
			EP	1465861 A1	13-10-2004
			HR	20040566 A2	31-10-2004
			JP	2005513123 T	12-05-2005
			WO	03053912 A1	03-07-2003
			US	2004127494 A1	01-07-2004
WO 03051825	A	26-06-2003	AU	2002346724 A1	30-06-2003
			CA	2473938 A1	26-06-2003
			EP	1461313 A1	29-09-2004
			JP	2005513065 T	12-05-2005
			WO	03051825 A1	26-06-2003

78

78

COMPUESTOS DE SULFONAMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica los derechos del documento U.S.S.N. 60/558.660 presentada el 1 de Abril de 2004, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer, en mamíferos, incluidos seres humanos. Esta invención se refiere también a inhibir, en mamíferos, incluidos seres humanos, la producción de péptidos A β que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de sulfonamidas, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para usar estos compuestos, es decir, para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer, relacionados con la producción de péptidos A β .

Antecedentes de la invención

La demencia resulta de una amplia diversidad de procedimientos patológicos distintos. Los procedimientos patológicos más comunes que provocan la demencia son la enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloide cerebral (CAA) y enfermedades mediadas por priones. La AD afecta a casi la mitad de las personas con más de 85 años, la parte que crece más rápidamente de la población de los Estados Unidos. Como tales, el número de pacientes con AD en los Estados Unidos se espera que aumente desde aproximadamente 4 millones hasta aproximadamente 14 millones en la mitad del próximo siglo.

79

El tratamiento de AD normalmente es el apoyo proporcionado por un miembro de la familia en la atención. Los ejercicios de memoria estimulada sobre una base regular han mostrado que ralentizan, pero no detienen la pérdida de memoria. Unos pocos fármacos, por ejemplo Aricept®, proporcionan tratamiento para la AD.

Una característica destacada de la AD es la acumulación en el cerebro de depósitos insolubles extracelulares denominados placas amiloides y lesiones anormales en células neuronales denominadas nodos neurofibrilares. La formación de placa aumentada está asociada con un riesgo aumentado de AD. DE hecho, la presencia de placas amiloides, junto con nodos neurofibrilares, es la base para la diagnosis patológica definitiva de la AD.

Los principales componentes de las placas amiloides son los péptidos A β amiloides, también denominados péptidos A β , que consisten en diversas proteínas que incluyen las que tienen 38, 40, 42 ó 43 aminoácidos, denominados los péptidos A β ₁₋₃₈, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ y A β ₁₋₄₃, respectivamente. Los péptidos A β se cree que provocan destrucción de células nerviosas, en parte, porque son tóxicos para las neuronas in vitro e in vivo.

Los péptidos A β derivan de proteínas precursoras amiloides mayores (proteínas APP), que consisten en cuatro proteínas que contienen 695, 714, 751 ó 771 aminoácidos, denominados los APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁ y APP₇₇₁, respectivamente. Las proteasas que cree que producen los péptidos A β escindiendo secuencias específicas de aminoácidos en las diversas proteínas APP. Las proteasas son denominadas "secretasas" porque los péptidos A β que producen son segregados por células en el entorno extracelular. Estas secretasas son nombradas cada una según la(s) escisión(es) que hace(n) para producir los péptidos A β . La secretasa que forma el

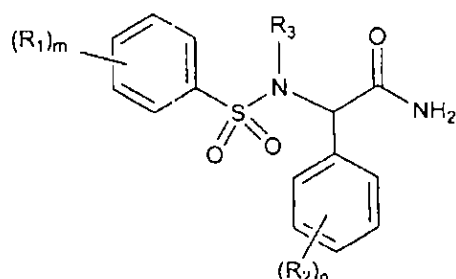
80

extremo amino-terminal de los péptidos A β se denomina beta-secretasa. Las secretasa que forma el extremo carboxilo terminal de los péptidos A β se denomina gamma-secretasa.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la producción de péptidos A β , a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a métodos para usar estos compuestos para tratar trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos.

Sumario de la invención

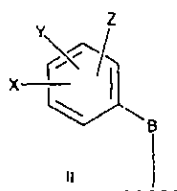
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



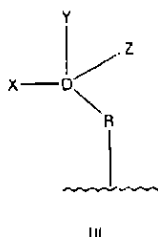
I

en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre -H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, hidroxialquenilo C₂-C₈, halo, -CN, -NO₂, (CH₂)_qNC(=O)R⁶, - (CH₂)_qC(=O)OR⁵, - (CH₂)_qC(=O)NR⁶R⁷, - (CH₂)_qNR⁶R⁷, - cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquenilo C₅-C₈, en donde R¹ y R² están cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halo y -OH;

R³ es un grupo de fórmula II o de fórmula III, cada uno como se expone a continuación



8.1



en donde B está ausente o es seleccionado entre alquilenos C_1-C_8 y alquilenos C_2-C_4 ;

D se selecciona entre alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo (de 3-10 miembros) y heteroarilo (de 5-7 miembros);

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquenoxi C_2-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , hidroxialqueno C_2-C_8 , halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-NHC(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -S(alquilo C_1-C_8), cicloalquilo C_3-C_8 , -(CH₂)_q-heterocicloalquilo (de 3-10 miembros), -(CH₂)_q-(arilo C_6-C_{14}), -(CH₂)_q-(heteroarilo (de 4-10 miembros)) y -(CH₂)_q-(ariloxi C_6-C_{14});

en donde X, Y y Z están cada uno sustituidos de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquenoxi C_2-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , hidroxialqueno C_2-C_8 , halo, -OH y -CN;

y en donde dicho sustituyente alcoxi de X, Y y Z está sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, preferentemente F;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_5-C_{10} , bicicloalquilo C_5-C_{13} , bicicloalqueno C_7-C_{13} , heterocicloalquilo (de 3-10 miembros), arilo C_6-C_{14} y heteroarilo (de 5-8 miembros);

82

en donde NR^6R^7 o NR^7R^8 pueden formar en cada caso de forma independiente y opcional un heterocicloalquilo (de 3-8 miembros);

m es 0, 1, 2 ó 3;

5 n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, se pueden producir en diferentes configuraciones enantiómeras y diastereómeras. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de estos compuestos de fórmula I, así como los compuestos racémicos y mezclas racémicas y otras
15 mezclas de sus estereoisómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales por adición de ácidos y de bases de los mismos.

Las sales por adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fostato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.
20
25
30

Las sales de bases adecuada se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, las sales de aluminio, arginina, benzatina,
35

calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Se pueden formar también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para un examen de las sales adecuadas, véase el manual "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden ser preparadas mediante uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseado;

(ii) separando un grupo lábil protector de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula o abriendo el anillo de un precursor ciclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o base adecuado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

La totalidad de las tres reacciones se llevan a cabo normalmente en solución. La sal resultante puede separarse por precipitación y ser recogida por filtración o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. El grado de ionización en las sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi sin ionizar.

Los compuestos de la invención pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varían en la gama desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos. El término "amorfos" se refiere a un estado en el que el material carece de una ordenación de amplia gama a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, pueden exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente estos materiales no proporcionan modelos de difracción de

rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, son descritos más formalmente como un líquido. Tras calentar, se produce un cambio desde las propiedades sólidas a las líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un modelo de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales, cuando son calentados suficientemente, exhibirán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fases, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención pueden existir también en formas sin solvatar y solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hirato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es uno que define hidratos coordinados de sitios aislados, de canales o de iones metálicos; véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" por K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitios aislados son aquellos en las que las moléculas de agua están aisladas de un contacto directo de unas con otras mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se sitúan en canales reticulares en los que están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados de iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua están estrechamente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disol-

85

5 vente o el agua esta débilmente unido, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En estos casos, la no estequiometría será la norma.

10 También están incluidos en el alcance de la invención los complejos multi-componentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen, pero sin limitación, clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedante) y co-cristales. Estos últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están conjuntamente unidos a través de
15 interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden ser preparados mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes o triturando físicamente los componentes conjuntamente; véase
20 Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M.J.. Zaworotko (2004). Para un examen general de complejos multi-componentes, véase la publicación J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288, por Haleblan (Agosto de 1975).

25 Los compuestos de la invención pueden existir también en un estado mesomorfo (mesofase o cristal líquido) cuando son sometidos a condiciones adecuadas. El estado mesomorfo es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (en estado fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como consecuencia de un cambio en
30 la temperatura es descrito como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen la capacidad potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfifílicos" y consisten
35 en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico

86

(como $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$ o $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (como $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información véase la publicación "Vrystals and the Polarizing Microscope" por N.H. Hartshorne y A. Stuart, 4th Edition (Edwaed Arnold, 1970).

5 En lo sucesivo todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen referencias a las sales, solvatos, complejos multi-componentes y cristales líquidos de los mismos y a los solvatos, complejos multi-componentes y cristales líquidos de sus sales.

10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se definieron con anterioridad, incluidas todas las formas habituales polimorfas y cristalinas de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen
15 con posterioridad y los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "B está ausente" significa un enlace directo entre el átomo de nitrógeno y
20 los otros grupos (por ejemplo, -N-D).

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "halo" y "halógeno" incluyen F, Cl, Br e I.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

30 Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquenilo" incluye restos alquilo que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono en los que el alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación,
35 etenilo y propenilo.

87

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquileno" incluye radicales hidrocarbonados saturados divalentes, es decir, que están presentes generalmente como un grupo de puente
5 entre otros dos grupos, que tienen restos lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquileno incluyen $\text{-CH}_2\text{-}$ (metileno); $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ (etileno); $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ (propileno); $\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ (isopropileno) etc.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquenileno" incluye radicales hidrocarbonados divalentes con al menos un enlace
10 doble carbono-carbono y pueden incluir grupos alquileno lineales o ramificados, como etenileno. Los grupos alquenileno están presentes generalmente como un grupo de puente entre otros dos grupos.
15

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en los que el alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos
20 de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" son grupos carbocíclicos saturados no aromáticos que consisten en dos o tres anillos respectivamente, en los que dichos anillos
25 comparten al menos un átomo de carbono. Salvo que se indique otra cosa, para los fines de la presente invención, los grupos bicicloalquilo incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero sin limitación, biciclo-[3.1.0]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-hept-1-ilo, norbornilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo y espiro[4.2]heptilo. Un
30 ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantilo. Otros grupos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo son conocidos en la técnica, y estos grupos están abarcados por las definiciones "cicloalquilo", "bicicloalquilo" y "trici-
35

88

cicloalquilo" de la presente memoria descriptiva. "Cicloal-
quenilo", "bicicloalquenilo" y "tricicloalquenilo" se re-
fieren a restos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloal-
quilo carbocíclicos no aromáticos como se definieron ante-
riormente, con la excepción de que cicloalquenilo, bici-
cicloalquenilo y tricicloalquenilo comprende uno o más enla-
ces dobles carbono-carbono que conectan miembros de átomos
de carbono del anillo (un enlace doble "endocíclico") y/o
uno o más enlaces doble carbono-carbono que conectan un
miembro de carbono del anillo y un átomo de carbono adya-
cente que no es del anillo (un enlace doble "exocíclico").
Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limi-
tación, ciclopentenilo, ciclobutenilo y ciclohexenilo y un
ejemplo no limitativo de grupo bicicloalquenilo es norbor-
nenilo. Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloal-
quilo y bicicloalquenilo incluyen también grupos que están
sustituídos con uno o más restos oxo. Ejemplos de estos gru-
pos con restos oxo son oxociclopentilo, oxociclobutilo,
oxociclopentenilo y norcamforilo. Otros grupos cicloalque-
nilo, bicicloalquenilo y tricicloalquenilo son conocidos en
la técnica, y estos grupos están incluidos dentro de las
definiciones "cicloalquenilo", "bicicloalquenilo" y "trici-
cicloalquenilo" de la presente memoria descriptiva.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la pre-
sente memoria descriptiva, el término "arilo" incluye un
radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático me-
diante la separación de un átomo de hidrógeno, e incluye
grupos como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralini-
lo y fluorenilo. "Arilo" abarca grupos de anillos condensa-
dos de los que al menos un anillo es aromático.

Salvo que se indique otra cosa, como se usan en la
presente memoria descriptiva, los términos "heterocíclico",
"heterocicloalquilo" y términos similares se refieren a
grupos cíclicos no aromáticos que contienen uno o más hete-
roátomos, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, se-

leccionados cada uno entre O, S y N. Los grupos "heterobio-
cicloalquilo" son grupos cíclicos de dos anillos no aromá-
ticos, en los que dichos anillos comparten uno o dos áto-
mos, y en los que al menos uno de los anillos contiene un
5 heteroátomo (O, S o N). Los grupos heterobioalquilo pa-
ra los fines de la presente invención, y salvo que se indi-
que otra cosa, incluyen grupos espiro y grupos de anillos
condensados. Los grupos heterocíclicos (es decir, heterocí-
cloalquilo o heterobioalquilo) de los compuestos de la
10 presente invención pueden incluir O, S(O)_{cero-2}, y/o N como
heteroátomos, en los que el subíndice "cero-2" de S(O)_{cero-2}
representa un grupo de números enteros que consiste en ce-
ro, 1 y 2. Por tanto, S(O)_{cero-2} representa el grupo que con-
siste en S, S(=O) y S(O)₂. En una realización, cada anillo
15 en el grupo heterobioalquilo contiene hasta cuatro
heteroátomos (es decir, de cero a cuatro heteroátomos, con
la condición de que al menos un anillo contiene al menos un
heteroátomo). Los grupos heterocíclicos, que incluyen los
grupos heterobioalquilo de esta invención, pueden incluir
20 también sistemas de anillos sustituidos con uno o más res-
tos oxo. Los grupos heterocíclicos, incluidos los grupos
heterobioalquilo, pueden incluir enlaces dobles, por ejem-
plo, heterocicloalqueno o heterobioalqueno. Ejem-
plos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aziridinio,
25 azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, azepinilo,
piperazinio, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilo, oxiranilo,
oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahi-
dropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfoli-
no, tioxanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-
30 piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihi-
dropiranilo, dihirotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidini-
lo, imidazolinilo, imidazolidinio, 3-
azabioalquilo[3.1.0]hexanilo, 3-azabioalquilo[4.1.0]heptanilo,
quinolizininilo, quinuclidinio, 1,4-dioxaespiro[4.5]decilo,

90
90

1,4-dioxaespiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaespiro[4.3]octilo y 1,4-dioxaespiro[4.2]heptilo.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en la presente memoria descriptiva, "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N), preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contenga uno o más heteroátomos de los que al menos un anillo del grupo es aromático es un grupo "heteroarilo". Los grupos heteroarilo de esta invención pueden incluir también sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalini-
lo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, benzopiridinilo, pirolopirimidinilo y azaindolilo.

Como se apreciará por el experto en la técnica, el uso de la fórmula I es una conveniencia y la invención se entiende que prevé y abarca cada una y todas las especies que aparecen con posterioridad como si estuvieran individualmente identificadas y expuestas en la presente memoria descriptiva. Por tanto, la presente invención contempla cada una de las especies separadamente y cualquier y la totalidad de las combinaciones y permutaciones de especies que caigan dentro de la fórmula I.

Los grupos que anteceden, derivados de los compuestos citados con anterioridad, pueden estar unidos a C o unidos

91

a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Los términos que se refieren a los grupos abarcan también todos los tautómeros posibles.

5 La presente invención incluye también todos los profármacos de los compuestos de fórmula I. Un profármaco es un compuesto que puede que no posea la actividad farmacológica deseada por sí mismo, pero puede ser administrado, por ejemplo, por vía parenteral su oral a un mamífero, siendo
10 posteriormente metabolizado en el cuerpo del mamífero para formar un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada. Por ejemplo, un profármaco de un compuesto de fórmula I es metabolizado, después de la administración a un mamífero, a un compuesto de fórmula I. Adicionalmente, se
15 apreciará por el experto en la técnica que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula I, que pueden ser preparados antes de una etapa de desprotección final, pueden ser administrados en ciertos casos a un mamífero y posteriormente metabolizados en el cuerpo del mamífero para
20 formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Estos derivados por lo tanto son también "profármaco" de los compuestos de fórmula I y son parte de la presente invención.

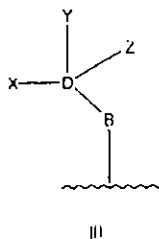
 En otro aspecto, la presente invención se refiere a
25 compuestos de fórmula I en la que R^1 es halo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y en los que dichos alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halo.

 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^1 es halo, preferentemente
30 Cl, y m es 1.

 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^2 es H.

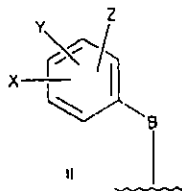
 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^3 es un grupo de fórmula
35 III, como se expone a continuación

92



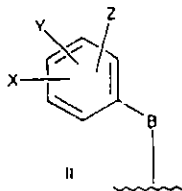
en la que D es alquilo C₁-C₈; y X, Y, Z y B son como se definieron anteriormente, y en donde dichos X, Y y Z están cada uno sustituidos de forma opcional e independiente como se definió con anterioridad.

En otro aspecto, R³ es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



en la que X, Y, Z y B son como se definieron anteriormente, y en donde dichos X, Y y Z están cada uno sustituidos de forma opcional e independiente como se definió con anterioridad.

En otro aspecto, Rⁱⁱ es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación

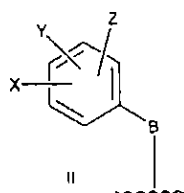


en la que B es alquilenos C₁-C₄;
X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, alquilenos C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -S(alquilo C₁-C₈), -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo (de 3-10 miembros)), -(CH₂)_q-(arilo C₆-C₁₄), -(CH₂)_q-(heteroarilo (de 4-10 miembros)) y -(CH₂)_q-(ariloxi C₆-C₁₄);

93

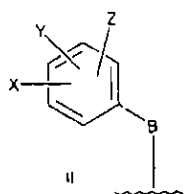
en donde dichos X, Y y Z están cada uno sustituidos de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, -OH y -CN; y q es 0, 1 ó 2.

5 En otro aspecto, R³ es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



10 en la que B es metileno; q es 1; y X, Y y Z son como se definieron inmediatamente con anterioridad, en donde dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente como se definió inmediatamente en lo que antecede.

En otro aspecto, R³ es un grupo de formula II, como se expone a continuación



15

en la que B es alquileo C₁-C₈;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -S(alquilo C₁-C₈), -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -(CH₂)_q-(heteroalquilo (de 3-10 miembros)), -(CH₂)_q-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_q-(heteroarilo (de 4-10 miembros)) y -(CH₂)_q-(ariloxi C₆-C₁₄);

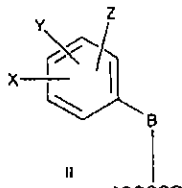
25 en que dichos alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi, -S(alquilo C₁-C₈), arilo y ariloxi de X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente con uno a

94

tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, -OH y -CN; y

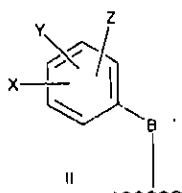
q es 0, 1 ó 2.

En otro aspecto, R^3 es un grupo de fórmula II, como se
5 expone a continuación



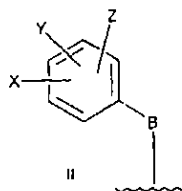
en la que B es alquileno C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el arilo de dicho $-(CH_2)_q-$ (arilo C_6-C_{14}) de X, Y y Z es fenilo, el R^9 es dicho $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$ de dicho $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, tanto
10 de X, como de Y y Z, es fenilo, y el ariloxi de dicho $-(CH_2)_q-$ (ariloxi C_6-C_{14}) de X, Y y Z es fenoxi, en donde dichos X, Y y Z están sustituidos de forma opcional e independiente como se definió inmediatamente en lo que antecede.

En otro aspecto, R^3 es un grupo de fórmula II, como se
15 expone a continuación



en la que B es alquileno C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el heterocicloalquilo de dicho $-(CH_2)_q-$ heterocicloalquilo (de
20 3-10 miembros) de X, Y y Z se selecciona entre pirrolidinilo y morfolinilo, en que dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente como se definió con anterioridad.

En otro aspecto, R^3 es un grupo de fórmula II, como se
25 expone a continuación



en la que B es alquileno C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el heteroarilo de dicho $-(CH_2)_q$ -heteroarilo (de 4-10 miembros) de X, Y y Z se selecciona entre imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tetrazolilo, en que dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente como se definió anteriormente.

En otro aspecto, R^3 es arilo o bencilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de formula I, todas sus sales farmacéuticamente aceptables, sus complejos y sus derivados que se convierten en un compuesto farmacéuticamente activo tras la administración:

Éster metílico de ácido 4-([(1-Carbamoil-2-fenil-etil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido 4-([(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-dimetilaminometil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

(R)-2-[Bencil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-terc-Butil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

96

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-tifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-oxazol-2-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;

10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-amino]-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-(2,2-Dimetil-propilamino)-2-fenil-acetamida;

15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,2-dimetil-propil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

25 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,4-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

97

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-dicloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-difluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

25 Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-3-metoxibenzoico;

(R)-2-[Bifenil-2-ilmetil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(2-Bencenosulfonilmetil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

Éster metílico de ácido (R)-3-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,4-dicloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluoro-3-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida;

20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

25 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-2-

99

- trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4,5-dimetoxi-2-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-dimetoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Benzoil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Butoxi-2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(3-Benciloxi-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-pirazol-1-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-etil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
25 (R)-N-Butil-4-([(carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzamida;
(R)-4-([(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-N-metil-benzamida;
Éster 2-oxo-2-fenil-etílico de ácido (R)-(4-
30 {[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-fenil)-acético;
(R)-2-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

100

(R)-2-[(4-Benzoil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[3-(2-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;

5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-dimetil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida; y

10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen también los siguientes compuestos de fórmula I, todas sus sales farmacéuticamente aceptables, sus complejos y sus derivados que se convierten en un compuesto farmacéu-
15 ticamente activo tras la administración:

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-N-metil-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-N-etil-2-fenil-acetamida;

20 (R)-4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(metilcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil-N-metil-benzamida;

(R)-4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(etilcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil-N-metil-benzamida;

25 (R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-N-metil-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-N-etil-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-oxazol-2-il-bencil)-amino]-N-metil-2-fenilacetamida;

30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-oxazol-2-il-bencil)-amino]-N-etil-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-2-fluoro-

101

bencil)-amino]-N-metil-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-amino]-N-etil-2-fenilacetamida;

5 Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-ciano-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

10 Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

15 Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(2,3,4-trifluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

20 Éster metílico de ácido (R)-4-[(3-Bromo-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

25 Éster metílico de ácido (R)-4-[Bencenosulfonil-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(4-Bromo-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil)-benzoico;

30 Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-

102

metil)-(4-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

5 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

10 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

15 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-3-nitro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

20 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

25 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(4-Bromo-2-metil-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-benzoico;

30 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[[Carbamoil-fenil-metil)-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

5 Éster metílico de ácido (R)-4-[[[Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[[Carbamoil-fenil-metil)-(4-isopropil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

10 Éster metílico de ácido (R)-4-[[[Carbamoil-fenil-metil)-(4-propil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico; y

Éster metílico de ácido (R)-4-[[[Carbamoil-fenil-metil)-(3-nitro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico.

15 Como se indicó, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula I están también dentro del alcance de la invención. Por tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden ser convertidos, cuando son administrados en el interior o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Estos derivados son denominados "profármacos". Una información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stela) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

25 Los profármacos de acuerdo con la invención pueden ser producidos, por ejemplo, sustituyendo las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación,

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el átomo de hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I) es sustituido con alquilo (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el átomo de hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula I es sustituida con alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en la que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, en su caso, uno o los dos átomos de hidrógeno de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula I es/están sustituido(s) con alcanoil (C₁-C₁₀).

Ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos que anteceden y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Además de ello, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

También están incluidos dentro del alcance de la invención los metabolitos de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación,

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo (-CH₃ → CH₂OH);

105
105

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxí del mismo (-OR $\rightarrow$ -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario del mismo (-NR¹R² $\rightarrow$ -NHR¹ o -NHR²);

(iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR¹ $\rightarrow$ -NH₂);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph $\rightarrow$ -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amido, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH₂ $\rightarrow$ -COOH).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alquénilo o alquénileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de energía baja, se puede producir el isomerismo tautómero ("tautomerismo"). Este puede adoptar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oximo, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Están incluidos dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y las mezclas de uno o más de los mismos. Están incluidos también las sales por adición de ácidos o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato

106 106

o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden ser separados por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a presión elevada (HPLC).

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de fórmula I contenga un resto ácido o básico, con una base o ácido como l-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereómera resultante puede ser separada por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros pueden ser convertidos en el (o los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden ser obtenidos en una forma enantiómeramente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina simétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, normalmente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, normalmente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) anteriormente citado en el que se produce una forma homogénea de cristal que

107 ~~48~~

contiene los dos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares que comprenden cada una un único enantiómero.

5 Aunque las dos formas de cristales presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes comparadas con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas pueden ser separadas por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of
10 Organic Compounds" por E.L. Eliel y S.H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables e isotópicamente marcados de
15 fórmula I en los que uno o más átomos están sustituidos con átomos que tienen el mismo peso atómico, pero un peso atómico o número másico diferente del peso atómico o número másico que predomina en la naturaleza).

Ejemplos de isótopos adecuados para ser incluidos en
20 los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, como H^2 y H^3 , carbono, como C^{11} , C^{13} y C^{14} , cloro, como Cl^{36} , flúor, como F^{18} , yodo, como I^{123} e I^{125} , nitrógeno, como N^{13} y N^{15} , oxígeno, como O^{15} , O^{17} y O^{18} , fósforo, como P^{32} y azufre, como S^{35} .

25 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos a tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, H^3 y carbono-14, es decir C^{14} , son particularmente útiles para estos fines debido a la facilidad con que se in-
30 corporan y los fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, H^2 , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por
35 ejemplo, una semi-vida in vivo aumentada o requisitos de

108
X

dosificaciones reducidas y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones como C^{11} , F^{18} , O^{15} y N^{13} puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I pueden ser preparados generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan, usando un reactivo apropiado isotópicamente marcado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona o d_6 -DMSO.

También están dentro del alcance de la invención los compuestos intermedios de fórmula II como se definió con anterioridad, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sus sales como se definieron con anterioridad para los compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfismos de las especies anteriormente mencionadas y sus formas cristalin.

Cuando se preparan compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, está a la discreción del experto en la técnica seleccionar rutinariamente la forma del compuesto de fórmula II que proporciona la mejor combinación de características para esta finalidad. Estas características incluyen, pero sin limitación, el punto de fusión, solubilidad, capacidad de tratamiento y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede ser purificado por aislamiento.

109 18

Los compuestos de fórmula I de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, inhiben la producción de A β -péptido (por tanto, la actividad de gamma-secretasa) en mamíferos, incluidos seres humanos. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son capaces por lo tanto de funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos y enfermedades neurodegenerativos y/o neurológicos que se enumeran representativamente a continuación, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer en un mamífero afectado, incluido un ser humano.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para inhibir la producción de péptido A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para inhibir la producción de péptido A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

110
X

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a un dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para inhibir la producción de A β .

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero,

incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para inhibir la producción de A β .

5 La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apo-
10 plejía,, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tra-
15 tar este estado.

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho
20 mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar este estado.

Los compuestos de fórmula I pueden ser usados solos o ser usados en combinación con cualquier otro fármaco incluidos, pero sin limitación, cualquier agente para mejorar
25 la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un agente antidepresivo, por ejemplo, Zoloft®, un agente ansiolítico antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente
30 modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, Cimetidina®, y un agente anti-hipertensión, por ejemplo, Norvasc®,

Caduet®, etc. Consecuentemente, la presente invención se refiere también a las siguientes composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que comprenden un compuesto de fórmula I en combinación con otros fármacos, como los del tipo anteriormente descrito.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente para mejorar la memoria, por ejemplo, Arixcept® y/o Namenda®, un antidepresivo, poro ejemplo, Zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H2), poro ejemplo, Cimetadina®, un agente anti-hipertensor, poro ejemplo, Norvasc®, Caduet®, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una

713
113

sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) una gente para mejorar la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un antidepresivo, por ejemplo, Zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina®, un agente anti-hipertensor, por ejemplo, Norvasc®, Caduet®, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende (a) un compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente para mejorar la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un antidepresivo, por ejemplo, Zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina® y un agente anti-hipertensor, por ejemplo, Norvasc®, Caduet®, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde los agentes "a" y "b" anteriores están

presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente para mejorar la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un antidepresivo, por ejemplo, zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, Cimetadina® y un agente anti-hipertensor, por ejemplo, Norvasc®, Caduet®, etc.; en que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiples, traumacraneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down, en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente para mejorar la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un antidepresivo, por ejemplo, Zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®,

5
115

un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumente HDL), por ejemplo, 5 Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina® y un agente anti-hipertensor, por ejemplo, Norvasc®, Caduet®, etc.; en que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado. 10

La presente invención se refiere también a un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende 15 administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente para mejorar la memoria, por ejemplo, Aricept® y/o Namenda®, un antidepresivo, por ejemplo, Zoloft®, un ansiolítico, un agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon®, 20 un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, por ejemplo, Celebrex®, Bextra®, etc., un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que rebaje LDL o aumento HDL), por ejemplo, Lipitor®, Caduet®, etc., un antagonista de histamina (H2), 25 por ejemplo, Cimetadina®, un agente anti-hipertensor, por ejemplo, Novasc®; Caduet®, etc.; en que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

30 Los compuestos de fórmula I, o cualquiera de las combinaciones descritas en los párrafos inmediatamente anteriores, pueden ser usados opcionalmente de forma conjunta

116
716

con un inhibidor de glicoproteína P conocido como Verapamilo.

Las referencias en la presente memoria descriptiva a enfermedades y estados "asociados con la producción de péptido A β " se refieren a enfermedades o estados que están provocados, al menos en parte, por el péptido A β y/o su producción. Por tanto, el péptido A β es un factor que contribuye, pero no necesariamente el único factor que contribuye, a "una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β ".

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados también para modular o inhibir la trayectoria señalizadora de Notch en organismos, incluidos seres humanos. La trayectoria señalizadora de Notch es un mecanismo conservado por evolución utilizado por los organismos, que varían desde gusanos hasta seres humanos, para regular la determinación del destino de diversas líneas celulares. El Notch pertenece a la familia de genes homeóticos de tipo factor de crecimiento epidérmico, que codifican proteínas de transmembrana con números variables de repeticiones de tipo factor de crecimiento epidérmico en el dominio extracelular. Hay una evidencia creciente de una función de la trayectoria de Notch en la enfermedad humana. Todavía no han sido identificados todos los componentes de la trayectoria, pero entre los identificados hasta la fecha, las mutaciones que afectan a su interacción unos con otros puede conducir a una diversidad de síndromes y estados patológicos.

Por ejemplo, la señalización de Notch está normalmente asociado con la decisión del destino celular. El descubrimiento de que la activación de Notch estimula el crecimiento externo capilar sugiere que los receptores de Notch deben ser activados para permitir que se produzca este procedimiento. Por lo tanto, la modulación de Notch proporciona

un método para regular la angiogénesis. Específicamente, la modulación de la señalización de Notch puede ser usada para modular la angiogénesis (por ejemplo, bloqueando la señalización de Notch para bloquear la angiogénesis). Esta inhibición de la angiogénesis in vivo puede ser usada como un medio terapéutico para tratar una diversidad de enfermedades incluidas, pero sin limitación, el cáncer, retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad de inflamación intestinal y arteriosclerosis.

La trayectoria de Notch está implicada también en el desarrollo y maduración de células T como se describe por Radtke, F. et al., *Immunity* 10:547-558, 1999. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son por lo tanto candidatos útiles para modular el sistema inmune, incluido el tratamiento de la inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a hospedante, enfermedad autoinmune y rechazo de trasplantes.

Además, un cierto número de estudios publicados entre 2002 y 2004 han proporcionado una evidencia convincente de que la señalización de Notch está frecuentemente elevada en una diversidad de tumores humanos (incluidos, pero sin limitación, el de mamas, próstata, páncreas y leucemia linfoblástica aguda de células T). Un estudio clave proporciona una fuerte vinculación genética a la función de Notch en tipos de tumores importantes. Específicamente, Weijzen et al. demostraron que la señalización de Notch mantiene el fenotipo neoplástico en células transformadas Ras humanas. Weijzen et al. (2002) *Nature Med* 8:979. Como un 30% de las enfermedades malignas humanas pueden portar mutaciones activantes en al menos una de las tres isoformas de Ras, este descubrimiento hace surgir la posibilidad de que los inhibidores de Notch sean una potente adición para una terapia anti-cancerígena. Otros descubrimientos del estudio apoyan una función central para la señalización de Notch aberrante en la patogénesis de leucemia/linfoma linfoblás-

118 49

tico agudo de células T humano. Pear et al., *Current Opinion in Hematology* (2004), 11(6), 426-433.

Consecuentemente, los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados para
5 tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad de inflamación intestinal, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a hospedante, enfermedad auto-
10 inmune y rechazo de trasplantes.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratar" se refiere a invertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más síntomas de esta enfermedad, trastorno o estado, al que
15 se aplica el término. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "tratar" se puede referir también a disminuir la probabilidad de incidencia de la aparición de una enfermedad, trastorno o estado en un mamífero en comparación con una población testigo sin tratar, o en comparación con el
20 mismo mamífero antes del tratamiento. Por ejemplo, como se usa en la presente memoria descriptiva, "tratar" se puede referir a prevenir una enfermedad, trastorno o estado, y puede incluir retrasar o prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado o retrasar o prevenir los síntomas
25 asociados con una enfermedad, trastorno o estado. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "tratar" se puede referir también a reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o estado o los síntomas asociados con esta enfermedad, trastorno o estado antes de que un mamífero esté
30 afectado con la enfermedad, trastorno o estado. Esta prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o estado antes de padecerla se refiere a la administración de la composición de la presente invención, como se describe en la presente memoria descriptiva, a un sujeto
35 que en el momento de la administración no está afectado por

7/9
1/19

la enfermedad, trastorno o estado. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "tratar" se puede referir también a prevenir la recaída de una enfermedad, trastorno o estado o de uno o más síntomas asociados con esta enfermedad, trastorno o estado. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente", como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren al acto de tratar, tal como se definió anteriormente "tratar".

Descripción detallada de la invención

10 Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser preparados como se describe en los siguientes esquemas de reacciones y su explicación. Salvo que se indique otra cosa, en lo referente a los esquemas de reacciones y explicaciones que siguen, R¹, R², R³,
15 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A, m, n y q son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como mezclas racémicas, diastereoisómeros o como isómeros ópticos individuales.

La separación de una mezcla de isómeros de compuestos de fórmula I en isómeros sencillos se puede realizar según métodos convencionales conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados mediante métodos descritos con posterioridad, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que sean del conocimiento de los expertos ordinarios en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos con posterioridad.

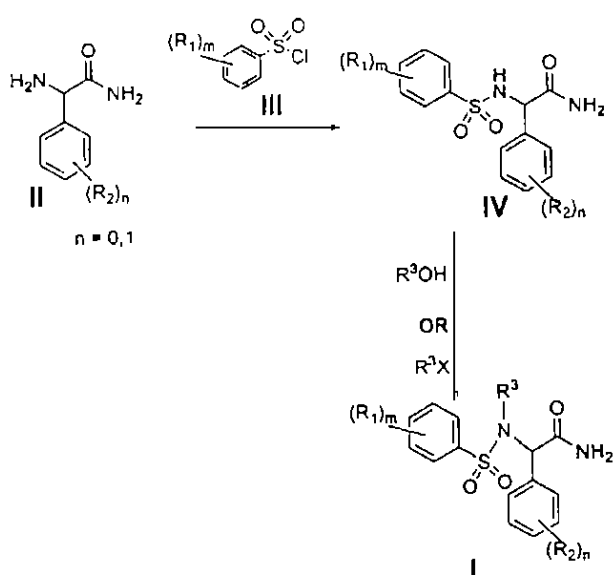
Las reacciones descritas con posterioridad se realizan en disolventes que sean apropiados para los reactivos y materiales empleados y que sean adecuados para ser usados en las reacciones descritas. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse tam-

120
(20)

bién que todas las condiciones de reacción, reales o propuestas, incluidas la elección del disolvente, temperatura de reacción, período de duración de la reacción, presión de la reacción y otras condiciones de la reacción (como condiciones anhidras, bajo argón, bajo nitrógeno, etc.), y los procedimientos de tratamiento, son las condiciones que sean estándar para esa reacción, como sería fácilmente reconocido por un experto en la técnica. Pueden ser usados también métodos alternativos.

10

Esquema 1

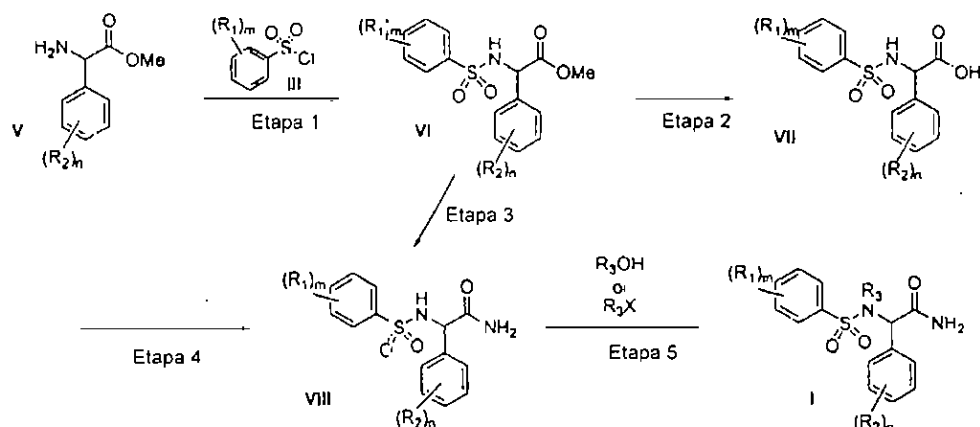


El Esquema 1 ilustra métodos adecuados para preparar compuestos de sulfonamidas de fórmula I. Los derivados de amidas II están disponibles en el comercio como mezclas racémicas o enantiómeros simples o son preparados mediante métodos conocidos en la bibliografía química como *Chem.Ber.* **1939**; 72, 1291; *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 323; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 798; *J.Org. Chem.* **1962**, 27, 798; *BuILSoc.Chim.Belg.* **1997**, 106, 67; *Chem.Pharm.Bull.* **2000**, 48, 1586; *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 3687; *J.Med.Chem.* **2002**, 45, 5471; *Collect.Czech.Chem.Comm.* **1995**, 60, 150; *J.Chem.Soc.C.* **1968**; 531; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6007.

121
121

Los derivados de amidas II se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo III en un disolvente como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno o éter de los que es preferido el cloruro de metileno, a una temperatura de -50°C a 50°C, de las que son preferidas de -10°C a 23°C, para proporcionar sulfonamidas IV. Las sulfonamidas IV son tratadas con una base como carbonato de potasio, carbonato de sodio, un alcóxido, alquil-litiato de los que es preferido el carbonato de potasio y R^3-X en donde X se define como bromuro, yoduro, fluoruro, cloruro, alquil-sulfonato o aril-sulfonato a una temperatura de 23°C a 100°C, de las que se prefieren de 40°C a 60°C en un disolvente como cloruro de metileno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno de los que se prefiere dimetilformamida, para proporcionar compuestos de fórmula I. Alternativamente, la sulfonamida IV es tratada con una triarilfosfina como trifenilfosfina, un dialquilazodicarboxilato y R^3-OH en un disolvente como tetrahidrofurano, cloruro de metileno o tolueno, de los que se prefiere el tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C a 100°C, de las que se prefiere 23°C a 50°C, para proporcionar compuestos de fórmula I.

Esquema 2



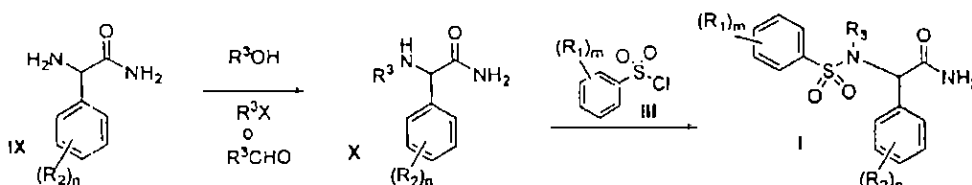
122/22

El Esquema 2 ilustra métodos adecuados para preparar compuestos de sulfonamidas de fórmula I. Los derivados de amidas V están disponibles en el comercio como mezclas racémicas o enantiómeros simples o son preparados mediante métodos previamente descritos en la bibliografía química. En la Etapa 1, los derivados de amidas V se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo III en un disolvente como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno o éter, de los que se prefiere el cloruro de metileno, a una temperatura de -50°C a 50°C, de las que se prefieren -10°C a 23°C, para proporcionar sulfonamidas VI. En la Etapa 2, el éster es hidrolizado usando hidróxido de sodio o litio para proporcionar el ácido VII. En la Etapa IV, el ácido es convertido en la amida VIII convirtiendo el ácido en un grupo lábil mediante reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un método de anhídridos mixtos, usando un cloroformiato de alquilo, como cloroformiato de alquilo C₁-C₄, en presencia de una base comotrietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, dietiléter, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-pirrolidinona (NMP) o xileno, a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente temperatura ambiente seguido de la adición de una amina a una temperatura de aproximadamente 0°C a 100°C, preferentemente 20°C. En la Etapa 3, el éster VI puede ser convertido en la amida VIII usando métodos bien conocidos en la bibliografía química como tratamiento con amoníaco en un disolvente alcohólico como metanol con calentamiento de 50°C a 75°C para proporcionar las amidas VIII. Alternativamente, el éster VI puede ser convertido en la amida VIII en presencia de una amina que ha sido tratada con trialkilaluminio, preferentemente trimetil-aluminio en un disolvente apropiado como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolue-

123

no, etc., a una temperatura apropiada, como de aproximada-
mente temperatura ambiente a aproximadamente reflujo, o en
un reactor hermético (como un tubo hermético o viales de
cierre roscado). Las sulfonamidas VIII son tratadas con una
5 base como carbonato de potasio, carbonato de sodio, un alcó-
xido, alquil-litiato de los que es preferido el carbonato
de potasio, y R^3-X en donde X se define como bromuro, yodu-
ro, fluoruro, cloruro, alquilsulfonato o arilsulfonato a
una temperatura de 23°C a 100°C, de las que son preferidas
10 40°C a 60°C en un disolvente como cloruro de metileno, di-
metilsulfóxido, dimetilforamida, tetrahidrofurano, acetoni-
trilo o tolueno, de los que es preferida la dimetilformami-
da, para proporcionar compuestos de fórmula I. alternativa-
mente, la sulfonamida VIII es tratada con una triarilfosfi-
15 na como trifenilfosfina, un azodicarboxilato de dialquilo y
 R^3-OH en un disolvente como tetrahidrofurano, cloruro de
metileno o tolueno de los que es preferido el tetrahidrofur-
ano, a una temperatura de 0°C a 100°C de las que se pre-
fieren 23°C a 50°C, para proporcionar compuestos de fórmula
20 I.

Esquema III



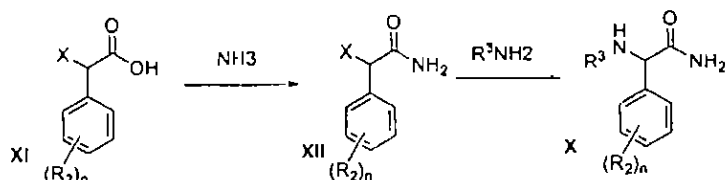
El Esquema III ilustra métodos adecuados para preparar
compuestos de sulfonamidas de fórmula I. Los derivados de
25 amidas IX están disponibles en el comercio en forma de mez-
clas racémicas o enantiómeros sencillos o son preparados
mediante métodos previamente expuestos en la bibliografía
química a partir de aminas II. Las aminas IX son tratadas
con una base como carbonato de potasio, carbonato de sodio,
30 un alcóxido, alquil-litiato de los que es preferido el car-
bonato de potasio, y R^3-X en donde X se define como bromu-

ro, yoduro, fluoruro, cloruro, alquilsulfonato o arilsulfonato a una temperatura de 23°C a 100°C de las que son preferidas 40°C a 60°C, en un disolvente como cloruro de metileno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, de las que es preferida la dimetilformamida, para proporcionar compuestos de fórmula X. Alternativamente, las aminas IX son tratadas con una triarilfosfina como trifenilfosfina, un azodicarboxilato de dialquilo y R^3-OH en un disolvente como tetrahidrofurano, cloruro de metileno o tolueno de los que es preferido el tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C a 100°C de las que son preferidas 23°C a 50°C para proporcionar compuestos de formula X. Alternativamente, la amina IX es convertida en X usando un método de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar la amina IX con una cetona o aldehído con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes desecadores (como Na_2SO_4 anhidro o $MgSO_4$) y un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, o el correspondiente $NaBH_4$ unido a polímero, $NaBH_3CN$ unido a polímero o $NaB(OAc)_3H$ unido a polímero, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) que sea conocido en la bibliografía para reducir un enlace de imina a una amina, en un disolvente apropiado, como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol o tolueno, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la de reflujo, preferentemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C. Los derivados X se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo III en un disolvente como cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, benceno, éter, dimetilformamida, de los que es preferido el dicloroetano, a una temperatura de -50°C a 100°C, de las que son preferidas 20°C a 80°C, para proporcionar compuestos de fórmula I.

35

129 25

Esquema 4



5 El Esquema 4 ilustra métodos adecuados para preparar el intermedio X que proporciona compuestos de sulfonamidas de fórmula I usando los métodos anteriormente descritos. Los derivados de ácidos XI están disponibles en el comercio en forma de mezclas racémicas o enantiómeros sencillos o se
10 preparan mediante métodos bien conocidos en la bibliografía química. Las amidas XII se forman a partir del ácido XI usando métodos bien conocidos en la bibliografía (Cabre, J. Synthesis, 5; 1984, 413-417). El tratamiento de XII (en el que X es haluro o aril-sulfonato) con una amina apropiada
15 (R^3NH_2) a una temperatura de 23°C a 100°C, de las que son preferidas 60°C a 80°C, pura o en un disolvente como cloruro de metileno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, de las que es preferida la forma pura, para proporcionar compuestos de fórmula X. Alternativamente, el tratamiento de XII (en el que X es OH) con una triarilfosfina como trifenilfosfina, un azodicarboxilato de dialquilo y R^3-NH_2 en un disolvente como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, tolueno, de los que es preferido el tetrahidrofurano, a una temperatura de
20 0°C a 100°C, de las que son preferidas 23°C a 50°C, proporciona compuestos de fórmula X.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los esquemas anteriormente descritos, cuyas síntesis no están descritas con anterioridad, están disponibles en el
30 comercio, son conocidas en la técnica o se pueden obtener

726
126

fácilmente a partir de compuestos conocidos usando métodos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I, y los intermedios mostrados en los esquemas de reacciones anteriores, pueden ser
5 aislados y purificados mediante procedimientos convencionales, como recristalización o separación cromatográfica, como sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de acetato de etilo/hexano, o bien un gradiente de elución de cloruro de metileno/metanol o un gradiente de elución de
10 cloroformo/metanol. Alternativamente, se puede usar una técnica de separación de HPLC preparativa de fase inversa o HPLC quiral.

En cada una de las reacciones expuestas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica salvo que se indique otra cosa. Generalmente son aceptables presiones de
15 aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, y la presión ambiente, es decir, aproximadamente 1 atmósfera, es preferida por motivos de conveniencia.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado a mamíferos por vía oral, parenteral (como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o por técnicas de infusión), rectal, intranasal, tópica o transdermal (por ejemplo, mediante el uso de un parche). En general, estos compuestos son administrados lo más deseable-
25 mente en dosis que varían en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis diaria), aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la
30 especie, peso, edad y estado del sujeto que esté siendo tratado, así como de la vía de administración particular escogida. Sin embargo, se emplea lo más deseablemente un nivel de dosificación que esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg de peso corporal
35 por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a

627
127

aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. No obstante, se pueden producir variaciones dependiendo de la especie de animal que esté siendo tratado y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica escogida y el período e intervalo de tiempo en el que se lleve a cabo esta administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis a un mayores sin provocar efectos secundarios perjudiciales, con la condición de que estos niveles de dosificaciones superiores estén divididos primero en varias dosis pequeñas para una administración a lo largo del día. Se pueden hacer variaciones basadas en el intervalo de dosificación anteriormente mencionado por un facultativo con conocimientos ordinarios.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención puede ser administrado solo o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías previamente indicadas, y esta administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos esterilizados y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, pueden ser fácilmente administradas en una diversidad de formas de dosificación como comprimidos, cápsulas, pastillas, sellos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Además de ello, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o aromatizadas.

728
128

Para una administración oral, pueden ser empleados comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina junto con diversos disgregantes como almidón (preferentemente almidón de maiz, patata o tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente los agentes lubricantes como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de formación de comprimidos. Pueden ser empleadas composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga en cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para una administración oral, el ingrediente activo puede ser combinado con diversos agentes edulcorantes o para dar sabores, materias coloreadas o colorantes o, si se desea, agentes emulsionantes y/o suspensores también, junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para una administración parenteral, pueden ser empleadas soluciones que contengan un compuesto de fórmula I de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aceite de sésamo o cacahuete, en propilenglicol acuoso o en soluciones acuosas esterilizadas. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferentemente un pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles se reali-

129
129

za fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles para inhibir la producción de péptido A β (por tanto, la actividad de gamma-secretasa) en mamíferos, y por lo tanto, son capaces de actuar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades anteriormente mencionados en un mamífero afectado.

Un compuesto específico de fórmula I se puede determinar que inhibe la producción de péptido A β usando ensayos biológicos conocidos por un experto ordinario en la técnica, por ejemplo, los ensayos descritos con posterioridad.

La actividad de los compuestos de fórmula I de la presente invención en la inhibición de la actividad de gamma-secretasa se determinó en una preparación de membrana solubilizada de forma general según la descripción proporcionada por McLendon et al. *Cell-free assays for γ -secretase activity*, The FASEB Journal (vol. 14, diciembre de 2000, pag. 2383-2386). Usando este ensayo, los compuestos de la presente invención se determinó que tenían una actividad IC₅₀ para inhibir la actividad de gamma-secretasa de menos de aproximadamente 100 micromolar. Los compuestos preferidos de la invención son compuestos que se determinó que tenían una actividad de IC₅₀ para inhibir la actividad de gamma-secretasa de menos de aproximadamente 5 micromolar.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la invención, como se describe en detalle en la presente memoria descriptiva y se recoge en las reivindicaciones, no está previsto que esté limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Preparación 1

Éster metílico de ácido 2-(4-cloro-benceno-sulfonilamino)-3-fenil-propionico

139

Se disuelve éster metílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico en 25 ml de cloruro de metileno y en la reacción se introducen trietilamina (0,97 ml, 7 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo a 0°C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente (ta) y se agita durante una noche. La reacción se inactiva con bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El sólido resultante se tritura con 20% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. C^{13} RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 39,5, 52,8, 57,1, 127,5, 128,8, 128,9, 129,5, 129,6, 135,1, 138,4, 139,4, 171,5. MS 354,1 m/z (M+1).

Éster metílico de ácido

(R)-amino-(4-fluoro-fenil)-acético

Se trató ácido (R)-amino-(4-fluoro-fenil)-acético con HCl gaseoso (8 g) disuelto en metanol a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró y se añadió bicarbonato de sodio acuoso hasta que el pH de la mezcla permaneció básico. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. H^1 RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,90 (s ancho, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,58 (s, 1 H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 2H).

Preparación 2

2-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-3-fenil-propionamida

A éster metílico de ácido 2-(4-clorobencenosulfonilamino)-3-fenil-propiónico (750 mg) se añaden 10 ml de una solución 1,0 M de amoníaco en metanol. La reacción se calienta durante 48 h a 65°C, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se separa. El sólido resultante se tritura primero con acetato de etilo, se filtra y seguidamente se tritura con cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. H^1 RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

131
(31)

δ 2,70 (dd, 1H, J = 14,0 Hz and 9,6 Hz), 3,01 (dd, 1H, J = 14,0 Hz and 5,4 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 9,0 Hz and 5,0 Hz), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,32-7,36 (m, 2H), y 7,53-7,56 (m, 2H). MS 339,1 m/z (M+1).

5 (R)-2-Amino-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida

El compuesto del título se preparó de la misma manera que la Preparación 2 utilizando éster metílico de ácido (R)-amino-(4-fluoro-fenil)-acético para proporcionar el producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (s, 1 H),
10 5,54 (s ancho, 1 H), 6,91 (s ancho, 1 H), 7,05 (m, 2H), 7,40 (m, 2H).

Ejemplo 1

Éster metílico de ácido 4-[[[1-carbamoil-2-fenil-etil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico

15 A una solución de trifenilfosfina (110 mg, 0,4 mmol) en 0,7 ml de tetrahidrofurano se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,08 ml, 0,4 mmol) y la reacción se agita durante 30 minutos. A la reacción se añaden 0,4 ml de tetrahidrofurano, 2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fenilpropionamida (75 mg, 0,2 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (73 mg, 0,4 mmol). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente (ta) y se agita durante una noche. El disolvente se separa y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el com-
20 puesto del título. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 35,5, 48,7, 52,4, 61,4, 127,1, 128,8, 128,9, 129,0, 129,3, 129,6, 129,9, 136,8, 138,1, 139,8, 141,7, 166,9, 171,0. MS 487,1 m/z (M+1).

Preparación 3

30 (R)-2-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-2-fenil-acetamida

A una solución de D-(-)-2-amino-2-fenil-acetamida (6,0 g, 40 mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se le añaden trietilamina (6,9 ml, 50 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (8,43 g, 40 mmol) a 0°C. La reacción

132

se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La reacción se inactiva con bicarbonato de sodio y se añade cloruro de metileno. El sólido se filtra, se lava con agua y éter y se seca a vacío para proporcionar 12,3 g del compuesto del título. C^{13} RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 60,3, 127,3, 128,1, 128,4, 128,7, 128,9, 137,1, 138,5, 139,7, 172,9, MS 325,1 m/z (M+1).

(R)-2-(4-Cloro-bencenosulfonilamino)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de la Preparación 3 empleando (R)-2-amino-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida y cloruro de 4-bencenosulfonilo para proporcionar el producto deseado. H^1 RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87 (s, 1 H), 6,94 (m, 2H), 7,24 m, 2H), 7,6 (dd, 4H, J=2,1, 103).

Ejemplo 2

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico

A una solución de trifenilfosfina (48 mg, 0,2 mmol) en 0,7 ml de tetrahidrofurano se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,04 ml, 0,2 mmol) y la reacción se agita durante 30 minutos. A la reacción se añaden 0,4 ml de tetrahidrofurano, (R)-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-2-fenil-acetamida (32 mg, 0,2 mmol) y 4-hidroximetilbenzoato de metilo (73 mg, 0,2 mmol). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. El disolvente se separa y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. C^{13} RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 49,9, 52,3, 64,4, 127,9, 129,0, 129,2, 129,4, 129,5, 130,1, 133,5, 139,7, 142,5, 167,0, 171,0. MS 473,1 m/z (M+1).

Ejemplo 2A

Éster metílico de ácido (R)-4-[[[carbamoil-(4-fluoro-
fenil)-metil]-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-
benzoico

El compuesto del título se preparó empleando el proce-
5 dimiento del Ejemplo 2 usando (R)-2-(4-cloro-benceno-
sulfonilamino)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida y 4-hidrox-
imetilbenzoato de metilo para proporcionar el producto de-
seado. C^{13} RMN (100 MHz, $CDCl_3$) de diagnóstico 49,9, 52,3,
63,4, 116,0, 116,2, 127,9, 129,1, 129,5, 129,6, 132,0,
10 132,1, 139,8, 142,3, MS 491,2 m/z (M+1).

Ejemplo 3

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-dimetilaminometil-
bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó empleando el proce-
15 dimiento detallado en el Ejemplo 2, usando (4-
dimetilaminometil-fenil)-metanol para proporcionar el pro-
ducto deseado (10 mg, 3% de rendimiento); C^{13} RMN (100 MHz,
 $CDCl_3$) δ 45,3, 50,1, 64,0, 64,8, 128,5, 129,0, 129,1,
129,2, 129,3, 129,6, 130,2, 133,9, 135,7, 138,7, 139,4,
20 171,5. MS 472,1 m/z (M+1).

Ejemplo 4

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-
bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó empleando el proce-
25 dimiento detallado en el ejemplo 2, usando (4-morfolin-4-
ilmetil-fenil)-metanol para proporcionar el producto desea-
do (170 mg, 43% de rendimiento); C^{13} RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ
50,1, 53,7, 63,2, 64,8, 67,2, 128,5, 129,0, 129,1, 129,2,
129,3, 130,2, 133,9, 135,7, 138,7, 139,4, 171,4 MS 514,1 m/z
30 (M+1).

Ejemplo 5

(R)-2-[Bencil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-
acetamida

A una solución de (R)-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-2-fenil-acetamida (350 mg, 1,1 mmol) en 4 ml de dimetilformamida se añade bromuro de bencilo (0,18 ml, 1,1 mmol) y carbonato de potasio (179 mg, 1,3 mmol). La reacción se calienta durante una noche a 50°C, se vierte en agua/cloruro de metileno y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se concentran a vacío y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 50,3, 64,8, 127,6, 128,4, 128,6, 129,0, 129,1, 129,3, 129,4, 130,2, 133,9, 136,8, 138,6, 139,4, 171,7. MS 415,1 m/z (M+1).

Ejemplo 6

15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 5, utilizando bromuro de 4-cianobencilo para proporcionar el producto del título con un rendimiento de 50%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 49,6, 63,8, 110,7, 119,0, 128,4, 129,1, 129,2, 129,5, 129,6, 130,0, 131,8, 133,5, 138,0, 139,8, 143,2, 170,8. MS 440,4 m/z (M+1).

Ejemplo 7

25 (R)-2-[(4-Terc-butil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó como se detalla en el Ejemplo 5, usando 1-bromometil-4-terc-butil-benceno para proporcionar el producto deseado con un rendimiento de 28%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 31,5, 34,6, 50,1, 65,0, 125,3, 128,6, 129,0, 129,1, 129,2, 130,2, 133,3, 134,1, 139,2, 150,8, 171,6. MS 471,1 m/z (M+1).

Ejemplo 8

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-ciano-

135

bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó como se detalla en el Ejemplo 5, usando 3-bromometil-benzonitrilo para proporcionar el producto deseado con un rendimiento de 49%; C¹³

5 RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 49,3, 63,7, 112,0, 118,9, 128,8, 129,1, 129,3, 129,5, 129,7, 130,0, 130,7, 131,6, 132,5, 133,6, 139,1, 139,8, 170,9. MS 440,0 m/z (M+1).

Ejemplo 9

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

10

El compuesto del título se preparó como se detalla en el Ejemplo 5, utilizando 1-bromometil-4-trifluorometoxi-benceno para proporcionar el producto deseado con un rendimiento de 49%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 49,4, 64,2, 120,7, 129,0, 129,2, 129,3, 129,4, 129,8, 130,0, 133,7, 135,8, 138,5, 138,6, 148,3, 171,0. MS 499,0 m/z (M+1).

Ejemplo 10

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

20

El compuesto del título se preparó como se detalla en el Ejemplo 5, utilizando 4-(4-bromometil-fenil)-[1,2,3]-tiadiazol para proporcionar el producto con un rendimiento del 8%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 50,0, 64,6, 127,3, 127,9, 128,7, 129,1, 129,2, 129,3, 129,4, 129,5, 129,9, 130,1, 133,8, 138,5, 139,6, 162,7, 171,2. MS 499,0 m/z: (M+1).

25

Ejemplo 11

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-oxazol-2-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó como se detalla en el Ejemplo 5 utilizando 2-(4-bromometil-fenil)-oxazol para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 4%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 50,0, 64,5, 126,3, 126,5, 128,6, 129,2, 129,4, 129,5, 130,1, 133,6, 138,7, 139,5, 139,6, 171,1. MS 482,0 m/z (M+1).

30

136

Ejemplo 12

(R)-2-((4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-amino)-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó de la manera indicada en el Ejemplo 5, utilizando 5-(4-bromometil-fenil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol para proporcionar el producto con un rendimiento de 14%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 11,9, 49,8, 64,1, 122,9, 127,8, 128,6, 129,1, 129,2, 129,4, 129,5, 130,1, 133,5, 138,2, 139,7, 142,6, 168,0, 170,9, 175,4 MS 497,1 m/z (M+1).

Ejemplo 13

(R)-2-((4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-amino)-2-fenil-acetamida

El compuesto del título se preparó de la manera indicada en el Ejemplo 5, utilizando 5-(4-bromometil-fenil)-2-metil-2H-tetrazol para proporcionar el producto con un rendimiento de 5%; C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) de diagnóstico 39,7, 50,0, 64,6, 126,4, 126,7, 127,2, 128,8, 129,2, 129,4, 130,1, 139,4, 139,6, 165,1, 171,1.

Ejemplo 14

(R)-2-((4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-bencil]-amino)-2-fenil-acetamida

Se disolvió éster metílico de ácido (R)-4-([(1-carbamoil-2-fenil-etil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzoico (300 mg, 0,63 mmol) en 1 ml de THF y la solución se enfrió en un baño con hielo. Se añadió MeMgBr 3,0 M en dietil-éter (0,63 ml, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió una parte adicional de MeMgBr (0,63 ml, 1,9 mmol) y, después de 30 minutos, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta de agua. La mezcla de reacción inactivada se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. Después de secar (sulfato de sodio) las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta dar un aceite. Una purificación

en una columna rápida sobre gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos) proporcionó 31 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título.

Preparación 4

5 (R)-2-(2,2-Dimetil-propilamino)-2-fenil-acetamida

Se disolvió parcialmente D-(-)-2-amino-2-fenil-acetamida (1,0 g, 6,7 mmol) en 20 ml de diclorometano y se trató con trimetil-acetaldehído (723 µl, 6,7 mmol). Después de agitar 20 minutos a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,77 g, 8,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 18 h. Después de diluir con bicarbonato de sodio acuoso, la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta dar un sólido blanco (1,43 g, 97% de rendimiento). MS 221,2 m/z (M+1).

Ejemplo 15

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,2-dimetil-propil)-amino]-2-fenil-acetamida

20 Se disolvió (R)-2-(2,2-dimetil-propilamino)-2-fenil-acetamida (700 mg, 3,2 mmol) en diclorometano (15 ml) y se enfrió en un baño con hielo. La solución se trató con trietilamina (553 µl, 4,0 mmol) y seguidamente por medio de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (671 mg, 3,2 mmol). Después de calentar a 50°C durante 18 h la mezcla se enfrió, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta dar un aceite. Una purificación en una columna rápida sobre gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos, eluyente) proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 3%. C¹³ RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 28,6, 33,2, 62,7, 70,0, 128,8, 129,0, 121,1, 129,2, 130,7, 133,6, 138,7, 139,0, 172,7. MS 395,1 m/z (M+1).

Ejemplos 16-77

Se disolvió (R)-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fenil-propionamida (24,3 mg, 0,075 mmol) en 0,41 ml de DMF. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió t-butóxido de potasio 1 N en THF (0,09 ml, 0,09 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, la solución se añadió a bromuro de bencilo (0,075 mmol) que estaba sustituido como se indicó en las definiciones respectivas de R³ en los Ejemplos citados en la Tabla 1 siguiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche. Después de enfriar y diluir con agua, las fases orgánicas se extrajeron con diclorometano, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. Las muestras se purificaron en una columna Waters Xterra PrepMS C₁₈ (50 µM, 30 x 100 mm) eluyendo con TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo en un sistema gradiente.

Los Ejemplos 16-77 de la Tabla 1 se sintetizaron mediante métodos análogos a los anteriormente descritos.

Tabla 1

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
16	428,1	429,0	2,38	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
17	428,1	429,0	2,36	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
18	448,0	449,0	2,49	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
19	439,1	440,0	2,31	(R)-2-[(4-Cloro-

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
				bencenosulfonil)-(2-ciano- bencil)-amino]-2-fenil- acetamida
20	432,0	433,0	2,39	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(3-fluoro- bencil)-amino]-2-fenil- acetamida
21	432,0	433,0	2,39	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(4-fluoro- bencil)-amino]-2-fenil- acetamida
22	482,0	483,0	2,56	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(4- trifluorometil-bencil)- amino]-2-fenil-acetamida
23	450,0	451,0	2,43	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(2,4- difluoro-bencil)-amino]-2- fenil-acetamida
24	450,0	451,0	2,44	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(3,4- difluoro-bencil)-amino]-2- fenil-acetamida
25	482,1	483,0	2,52	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(3- trifluorometil-bencil)- amino]-2-fenil-acetamida
26	482,1	483,1	2,5	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(2- trifluorometil-bencil)- amino]-2-fenil-acetamida

140
47

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
27	448,0	449,0	2,45	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-clorobencil)-amino]-2-fenil-acetamida
28	484,0	485,0	2,48	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-diclorobencil)-amino]-2-fenil-acetamida
29	432,1	433,1	2,37	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluorobencil)-amino]-2-fenil-acetamida
30	450,1	451,1	2,26	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-difluorobencil)-amino]-2-fenil-acetamida
31	516,0	517,0	2,61	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
32	480,1	481,1	2,42	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-difluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
33	500,1	501,1	2,58	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

141
XZ

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
34	500,1	501,1	2,54	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
35	498,1	499,1	2,55	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
36	502,1	503,1	2,35	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-3-metoxi-benzoico
37	490,1	491,1	2,61	(R)-2-[Bifenil-2-ilmetil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
38	568,1	569,1	2,38	(R)-2-[(2-Bencenosulfonilmetil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
39	450,1	451,1	2,42	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
40	450,1	451,1	2,44	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

142
143

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
41	468,0	469,0	2,37	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
42	472,1	473,1	2,31	Éster metílico de ácido (R)-3-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico
43	484,0	485,0	2,61	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,4-dicloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
44	446,1	447,1	2,48	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluoro-3-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
45	468,1	469,1	2,46	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
46	468,1	469,0	2,41	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
47	466,1	467,0	2,52	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

143
~~144~~

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
48	524,1	525,1	2,65	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida
49	515,1	516,1	2,52	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida
50	428,1	429,1	2,46	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
51	459,1	460,1	2,35	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
52	489,1	490,1	2,33	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
53	475,1	486,1	2,21	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
54	459,1	460,1	2,38	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

144
X

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
55	450,1	451,1	2,40	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
56	512,0	513,0	2,58	(R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
57	500,1	501,1	2,55	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
58	498,1	499,1	2,58	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
59	519,1	520,1	2,29	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4,5-dimetoxi-2-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
60	444,1	445,1	2,33	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
61	475,1	475,1	2,33	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5'-dimetoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

145
X485

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
62	514,0	515,1	2,71	(R)-2-[(4-Cloro-benceno-sulfonil)-(4-trifluoro-metilsulfanil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
63	518,1	519,1	2,50	(R)-2-[(4-Benzoil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
64	605,1	606,1	2,77	(R)-2-[(4-Butoxi-2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
65	524,2	525,2	3,02	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida
66	520,1	521,1	2,65	(R)-2-[(3-Benciloxi-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida
67	480,	481,1	2,29	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-pirazol-1-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
68	442,1	443,1	2,58	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-etil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
69	513,2	514,2	2,27	(R)-N-Butil-4-[[(carbamoil- fenil-metil)-(4-cloro- bencenosulfonil)- amino]-metil]-benzamida
70	471,1	472,1	1,92	(R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-cloro- bencenosulfonil)-amino]- metil]-N-metil-benzamida
71	590,1	591,1	2,44	Éster 2-oxo-2-fenil-etílico de ácido (R)-(4- [[(Carbamoil-fenil-metil)- (4-cloro-bencenosulfonil)- amino]-metil]-fenil)- acético
72	550,1	551,1	2,70	(R)-2-[(3,5-Bis- trifluorometil-bencil)-(4- cloro-bencenosulfonil)- amino]-2-fenil-acetamida
73	518,1	519,1	2,52	(R)-2-[(4-Benzoil-bencil)- (4-cloro-bencenosulfonil)- amino]-2-fenil-acetamida
74	524,1	525,1	2,59	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-[3-(2- fluoro-fenoxi)-bencil]- amino]-2-fenil-acetamida
75	448,0	449,1	2,52	(R)-2-[(4-Cloro- bencenosulfonil)-(4-cloro- bencil)-amino]-2-fenil- acetamida

147
149

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
76	442,1	443,1	2,56	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-dimetil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida
77	500,1	501,1	2,56	(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida

Ejemplos 78-105

Al cloruro de sulfonilo apropiado (0,15 mmol) se añadió una suspensión de éster metílico de ácido 4-
5 {[(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil}-benzoico (0,1 mmol) en diclorometano caliente que contenía diisopropiletilamina (0,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en 1,5
10 ml de NaOH 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Las muestras se purificaron en una columna Waters Xterra PrepMS C₁₈ (5 µM, 19 x 100 mm) eluyendo con TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo en un sistema gradiente.

15 Los Ejemplos 78-105 en la Tabla 2 se sintetizaron mediante métodos análogos a los anteriormente descritos.

Tabla 2

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
78	522,11	523,11	2,61	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-trifluorometoxi-

78
148

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
				bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
79	463,12	464,12	2,33	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-ciano- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
80	486,1	487,1	2,57	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil- metil)-(3-cloro-4-metil- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
81	456,1	457,1	2,38	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil- metil)-(3-fluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
82	492,1	493,1	2,48	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil- metil)-(2,3,4-trifluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
83	474,1	475,1	2,42	Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil- metil)-(3,4-difluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico

149

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
84	518,0	519,0	2,50	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(3-Bromo- bencenosulfonil)- (carbamoil-fenil-metil)- amino]-metil]-benzoico
85	452,1	453,1	2,42	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(tolueno-4- sulfonil)-amino]-metil]- benzoico
86	438,1	439,1	2,29	Éster metílico de ácido (R)-4-[[Bencenosulfonil- (carbamoil-fenil-metil)- amino]-metil]-benzoico
87	518,0	519,1	2,54	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(4-Bromo- bencenosulfonil)- (carbamoil-fenil-metil)- amino]-metil]-benzoico
88	506,1	507,1	2,54	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(3-trifluorometil- bencenosulfonil)-amino]- metil]-benzoico
89	456,1	457,1	2,36	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-fluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil]-benzoico

150/50

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
90	468,1	469,1	2,33	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-metoxi- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
91	452,1	453,1	2,40	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(tolueno-3- sulfonil)-amino]-metil}- benzoico
92	472,1	473,1	2,38	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(2-cloro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
93	490,1	491,1	2,52	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(3-cloro-4-fluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
94	474,1	475,1	2,38	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(2,4-difluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico
95	474,1	475,1	2,44	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(3,5-difluoro- bencenosulfonil)-amino]- metil}-benzoico

151

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
96	517,1	518,1	2,52	Éster metílico de ácido (R)-4-([(Carbamoil-fenil- metil)-(4-cloro-3-nitro- bencenosulfonil)-amino]- metil)-benzoico
97	470,1	471,1	2,48	Éster metílico de ácido (R)-4-([(Carbamoil-fenil- metil)-(5-fluoro-2'-metil- bencenosulfonil)-amino]- metil)-benzoico
98	506,1	507,1	2,54	Éster metílico de ácido (R)-4-([(Carbamoil-fenil- metil)-(2,3-dicloro- bencenosulfonil)-amino]- metil)-benzoico
99	532,1	533,1	2,61	Éster metílico de ácido (R)-4-([(4-Bromo-2-metil- bencenosulfonil)- (carbamoil-fenil-metil)- amino]-metil)-benzoico
100	522,1	523,1	2,52	Éster metílico de ácido (R)-4-([(Carbamoil-fenil- metil)-(2-trifluorometoxi- bencenosulfonil)-amino]- metil)-benzoico
101	498,1	499,1	2,23	Éster metílico de ácido (R)-4-([(Carbamoil-fenil- metil)-(3,4-dimetoxi- bencenosulfonil)-amino]- metil)-benzoico

152

Ej.	P.M. teórico	MS obs. m/z (M+1)	HPLC TA (min)	Nombre
102	468,1	469,1	2,33	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-cloro-2,5- dimetil-bencenosulfonil)- amino]-metil]-benzoico
103	480,2	481,2	2,65	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-isopropil- bencenosulfonil)-amino]- metil]-benzoico
104	480,2	481,2	2,57	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(4-propil- bencenosulfonil)-amino]- metil]-benzoico
105	483,1	484,1	2,36	Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil- metil)-(3-nitro- bencenosulfonil)-amino]- metil]-benzoico

La invención descrita y reivindicada en la presente memoria descriptiva no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria

5 descriptiva, ya que estas realizaciones están concebidas como ilustraciones de diversos aspectos de la invención. Cualquiera de las realizaciones equivalentes se concibe que estén dentro del alcance de esta invención. De hecho, di-

10 versas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria descriptiva resultarán evidentes para los expertos en la técnica y a partir de

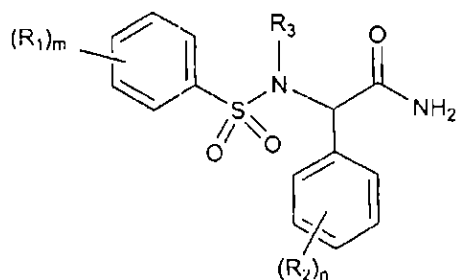
la descripción que antecede. Estas modificaciones se concibe también que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

153

154

REIVINDICACIONES

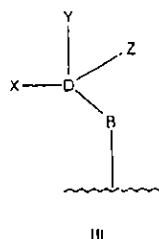
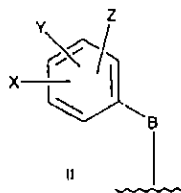
1. Un compuesto de fórmula I



I

5 en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre -H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, hidroxialquenilo C₂-C₈, halo, -CN, -NO₂, (CH₂)_qNC(=O)R⁶,
10 -(CH₂)_qC(=O)OR⁵, -(CH₂)_qC(=O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_qNR⁶R⁷,
-cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquenilo C₅-C₈, en donde R¹ y R² están cada uno sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halo y -OH;

R³ es un grupo de fórmula II o de fórmula III, cada
15 una como se expone a continuación



en las que B está ausente o es seleccionado entre alquilenilo C₁-C₈ y alquenilenilo C₂-C₄;

155

D se selecciona entre alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo (de 3-10 miembros) y heteroarilo (de 5-7 miembros);

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente
 5 entre H, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alqueno-
 noxi C_2-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , hidroxialqueno C_2-C_8 ,
 halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_q-NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-NHC(=O)R^9$,
 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$,
 $-S(\text{alquilo } C_1-C_8)$, cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_q$ -
 10 heterocicloalquilo (de 3-10 miembros)), $-(CH_2)_q$ -(arilo C_6 -
 C_{14}), $-(CH_2)_q$ -(heteroarilo (de 4-10 miembros)) y $-(CH_2)_q$ -
 (ariloxi C_6-C_{14});

en donde dichos X, Y y Z están cada uno sustituidos de
 forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes
 15 independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_8 , al-
 queno C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , hidroxialquilo
 C_1-C_8 , hidroxialqueno C_2-C_8 , halo, $-OH$ y $-CN$;

y en donde dicho sustituyente alcoxi de X, Y y Z está
 sustituido de forma opcional e independiente con uno a tres
 20 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan cada uno indepen-
 dientemente entre H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , ci-
 cloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_5-C_{10} , bicicloalquilo C_5 -
 C_{13} , bicicloalqueno C_7-C_{13} , heterocicloalquilo (de 3-10
 25 miembros), arilo C_6-C_{14} y heteroarilo (de 5-8 miembros);

en donde NR^6R^7 o NR^7R^8 pueden formar en cada caso de
 forma independiente y opcional un heterocicloalquilo (de 3-
 8 miembros);

m es 0, 1, 2 ó 3;

30 n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

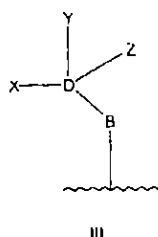
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R^1 es halo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , y en el que dichos

158
156

alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halo.

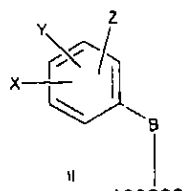
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es -H.

5 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo de la fórmula III, como se expone a continuación



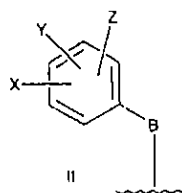
10 en el que D es un alquilo C_1-C_8 , y X, Y Z y B son como se definieron en la reivindicación 1 anterior, y en la que dichos X, Y y Z están sustituidos cada una de forma opcional e independiente según la reivindicación 1 anterior.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



15 en la que X, Y, Z y B son como se definieron en la reivindicación 1 anterior, y en la que X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente según la reivindicación 1 anterior.

20 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^3 es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



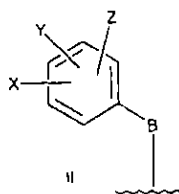
en la que B es alquileno C_1-C_8 ;

152757

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, alquenido C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-C(=O)R⁹, -(CH₂)_q-C(=O)OR⁹, -S(alquilo C₁-C₈), -(CH₂)_q-SO₂R⁹, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo (de 3-10 miembros)), -(CH₂)_q-(arilo C₆-C₁₄), -(CH₂)_q-(heteroarilo (de 4-10 miembros)) y -(CH₂)_q-(ariloxi C₆-C₁₄);

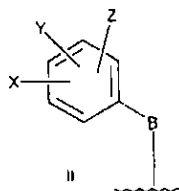
en donde dichos X, Y y Z están cada uno sustituidos de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, -OH y -CN; y q es 0, 1 ó 2.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R³ es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



en el que B es metileno; q es 1; y X, Y y Z son como se definieron en la reivindicación 6 anterior, en la que dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente según la reivindicación 6 anterior.

8. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R³ es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



en la que B es alquileno C₁-C₈;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₈, alquenido C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquenoxi C₂-C₈, halo, -OH, -CN, -NO₂, -(CH₂)_q-NR⁷R⁸, -(CH₂)_q-

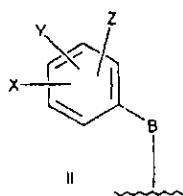
158

$C(=O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$, $-(CH_2)_q-C(=O)OR^9$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_8)$, $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, $-(CH_2)_q-(\text{heteroalquilo (de 3-10 miembros)})$, $-(CH_2)_q-(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-(CH_2)_q-(\text{heteroarilo (de 4-10 miembros)})$ y $-(CH_2)_q-(\text{ariloxi } C_6-C_{14})$;

5 en que dichos alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi, $-S(\text{alquilo } C_1-C_8)$, arilo y ariloxi de X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, $-OH$ y $-CN$; y

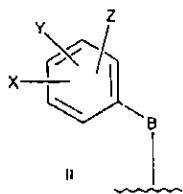
10 q es 0, 1 ó 2.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



15 en la que B es alquenoilo C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el arilo de dicho $-(CH_2)_q-(\text{arilo } C_6-C_{14})$ de X, Y y Z es fenilo, el R^9 es dicho $-(CH_2)_q-C(=O)R^9$ y de dicho $-(CH_2)_q-SO_2R^9$, tanto de X, como de Y y Z, es fenilo, y el ariloxi de dicho $-(CH_2)_q-(\text{ariloxi } C_6-C_{14})$ de X, Y y Z es fenoxi, en donde
20 dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente según la reivindicación 8 anterior.

10. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación

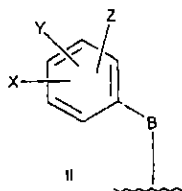


25 en la que B es alquenoilo C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el heterocicloalquilo de dicho $-(CH_2)_q-\text{heterocicloalquilo (de$

159

3-10 miembros) de X, Y y Z se selecciona entre pirrolidinilo y morfolinilo, en que dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente según la reivindicación 8 anterior.

- 5 11. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^3 es un grupo de fórmula II, como se expone a continuación



10 en la que B es alquileo C_1-C_8 ; q es 0, 1 ó 2; y el heteroarilo de dicho $-(CH_2)_q$ -heteroarilo (de 4-10 miembros) de X, Y y Z se selecciona entre imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tetrazolilo, en que dichos X, Y y Z están sustituidos cada uno de forma opcional e independiente según la reivindicación 8 anterior.

- 15 12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es arilo o bencilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho halo es cloro y m es 1.

- 20 14. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

Éster metílico de ácido 4-{[(1-Carbamoil-2-fenil-etil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

Éster metílico de ácido 4-{[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

- 25 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-dimetilaminometil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

- 30 (R)-2-[Bencil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

160

- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-terc-Butil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-tifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-[1,2,3]tiadiazol-10 4-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-oxazol-2-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bencil]-amino]-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-(2,2-Dimetil-propilamino)-2-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,2-dimetil-propil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-bencil)-25 amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-ciano-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;

28

[61

- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,4-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-dicloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,6-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-difluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- Éster metílico de ácido (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-3-metoxi-benzoico;
- 30 (R)-2-[Bifenil-2-ilmetil-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

162

- (R)-2-[(2-Bencenosulfonilmetil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 10 Éster metílico de ácido (R)-3-[(Carbamoil-fenilmetil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,4-dicloro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-fluoro-3-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,4,6-trifluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-metil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-hidroxi-5-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-nitro-bencil)-

- amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2,5-difluoro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Bromo-2-fluoro-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-trifluorometoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4,5-dimetoxi-2-nitro-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-dimetoxi-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Benzoil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2-[(4-Butoxi-2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2-[(3-Benciloxi-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-pirazol-1-il-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-etil-bencil)-amino]-2-fenil-acetamida;
- 30 (R)-N-Butil-4-[(carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil)-benzamida;
- (R)-4-[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-

164

bencenosulfonil)-amino]-metil}-N-metil-benzamida;

Éster 2-oxo-2-fenil-etílico de ácido (R)-(4-
{[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-amino]-
metil}-fenil)-acético;

5 (R)-2-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-
bencenosulfonil)-amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Benzoil-bencil)-(4-cloro-bencenosulfonil)-
amino]-2-fenil-acetamida;

10 (R)-2-{(4-Cloro-bencenosulfonil)-[3-(2-fluoro-fenoxi)-
bencil]-amino}-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-bencil)-
amino]-2-fenil-acetamida;

(R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(3,5-dimetil-bencil)-
amino]-2-fenil-acetamida;

15 (R)-2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(4-fluoro-3-
trifluorometil-bencil)-amino]-2-fenilacetamida;

Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil}-
benzoico;

20 Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(4-ciano-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-
benzoico;

25 Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(3-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(2,3,4-trifluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-
benzoico;

30 Éster metílico de ácido (R)-4-{[(Carbamoil-fenil-
metil)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil}-
benzoico;

28
/65

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(3-Bromo-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-benzoico;

5 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[Bencenosulfonil-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-benzoico;

10 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(4-Bromo-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

15 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

20 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2-cloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

25 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

30 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-3-nitro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

206
166

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(5-fluoro-2-metil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

5 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(4-Bromo-2-metil-bencenosulfonil)-(carbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-benzoico;

10 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

15 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

20 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-isopropil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico;

Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(4-propil-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico; y

25 Éster metílico de ácido (R)-4-[[(Carbamoil-fenil-metil)-(3-nitro-bencenosulfonil)-amino]-metil]-benzoico
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria
30 con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis con inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto según la reivindicación 1

167.

que sea eficaz para inhibir la producción de péptido A β o tratar esta enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis con inclusión de cuerpos, apoplejía, esclerosis múltiple, trauma craneal, impedimento cognitivo leve y síndrome de Down en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del compuesto según la reivindicación 1 que sea eficaz para inhibir la producción de A β o tratar esta enfermedad o estado.

17. Un método para tratar una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero (a) el compuesto según la reivindicación 1; y (b) un agente para mejorar la memoria, un antidepresivo, un ansiolítico, un agente antipsicótico, un agente para trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol, un antagonista de histamina (H₂) o un agente anti-hipertensor; en que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar esta enfermedad o estado.

18. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado asociado con la modulación de la trayectoria señalizadora de Notch, que comprende el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. La composición de la reivindicación 18, en la que la enfermedad o estado se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad de inflama-

188

168

ción intestinal, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a hospedante, enfermedad autoinmune y rechazo de trasplantes.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que
5 la enfermedad o estado se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer.

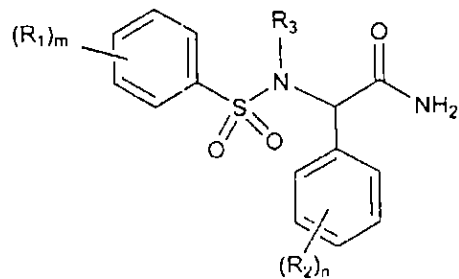
21. Un método para tratar una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad de inflamación intestinal, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a hospedante, enfermedad autoinmune y rechazo de trasplantes, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del compuesto según la reivindicación 1, que sea eficaz para
10 modular la trayectoria señalizadora de Notch o tratar esta
15 enfermedad o estado.

~~169~~
169

Resumen de la invención

La presente invención se refiere compuestos de fórmula

I



I

5 en la que R¹, R², R³, m y n son como han sido defini-
dos. Los compuestos de fórmula I tienen actividad inhibido-
ra de la producción de péptido Aβ. La invención se refiere
también a composiciones farmacéuticas y métodos para tratar
trastornos y enfermedades, por ejemplo, trastornos neurode-
10 generativos y/o neurológicos, por ejemplo, enfermedad de
Alzheimer, en un mamífero, que comprenden compuestos de
fórmula I.

212
170

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
P. O. Box 1027
St. Louis, MO 63006
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Sello de Recibido 29 de junio de 2006, Departamento de Patentes
St. Louis

Fecha de expedición: 23.06.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32080A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000796
Fecha de presentación internacional: 21.03.2005
Fecha de prioridad: 01.04.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Lafitte-de Jong, S
Tel: + 31 70 340-4827

7
171

172

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32080A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000796
Fecha de presentación internacional: 21.03.2005
Fecha de prioridad: 01.04.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07C 311/19
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de __ hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

7
173

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 14.10.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 23.06.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: English, R
Tel: + 31 70 340-2860

174

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 – 47 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 21 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla

70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituída".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 16, 17, 21

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 16, 17, 21 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-6, 8-10 y 12-15 (todas parcialmente)
- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:
 - ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la

176

Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-21
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-21
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15,18-20
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

177

Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-21
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-21
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15,18-20
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
ver hoja separada.

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 16, 17 y 21 se relacionan con materia la cual esta Autoridad considera cubierta por las provisiones establecidas por la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará concepto alguno con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/053912 A (Bristol-Myers Squibb) 3 de julio de 2003
D2: WO 03/051825 A (Exelixis) 26 de junio de 2003

1. Materia

La presente solicitud se relaciona con derivados de 2-bencenosulfonamido-2-fenil-acetamida. Estos compuestos son efectivos en inhibir la producción del A β -péptido (reivindicación 17) y en modular la vía de señalización de Notch (reivindicación 18) y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el Alzheimer, síndrome Down, cáncer, arteriosclerosis, inflamación y asma.

2. Claridad

2.1. La reivindicación 17 se relaciona con un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la producción del A β -péptido y la reivindicación 18 se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la modulación de la vía de señalización de Notch. En cada caso, no está claro (Artículo 6 del PCT) de manera precisa cuales enfermedades y condiciones están cubiertas por estas reivindicaciones, aparte de aquellas mencionadas en las reivindicaciones 15, 16, 19-21.

2.2. La reivindicación 14 es dependiente de la reivindicación 1. No está claro (Artículo 6 del PCT) cuáles combinaciones de las variables en la fórmula I de la reivindicación 1 conllevarían a los compuestos de la reivindicación 14, en la página 52, líneas 13-14 y en la página 53, línea 3.

3. Novedad

El documento D1 divulga (reivindicaciones 1, 24, y 25) derivados de sulfonamidoacetamida y su uso en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer y el síndrome de Down. Estos compuestos no contienen el grupo 2-fenilo de los compuestos del presente invento.

Los compuestos de la presente reivindicación 1 no están divulgados en D1, o en ninguna otra parte en el estado de la técnica. De manera que la materia de las

reivindicaciones 1-21 parece ser novedosa y parece satisfacer los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

179

4. Nivel Inventivo

4.1. El documento D1 se considera que es el antecedente más cercano a la materia de las reivindicaciones 1-17, y divulga (reivindicaciones 1, 24, 25) derivados de sulfonamidoacetamida y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down. Estos compuestos difieren de aquellos del presente invento en que el primero no posee el grupo 2-fenilo que si tiene el último.

No puede hacerse ninguna comparación directa entre los datos farmacológicos presentados por el solicitante con respecto a la actividad de los compuestos de la presente solicitud en inhibir la producción del A β -péptido (página 32, líneas 27-31) y aquellos de los compuestos de D1 del estado de la técnica anterior, de manera que es imposible determinar cual efecto técnico es causado por esta diferencia estructural. El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse como el intentar suministrar compuestos alternos adecuados para el tratamiento de las enfermedades enumeradas en las reivindicaciones 15 y 16.

No existe nada en D1, ni en ninguna otra parte en el estado de la técnica anterior, que sugiera que reemplazar el sustituto en la posición 2 de los compuestos de D1 con un grupo fenilo opcionalmente sustituido conllevaría a compuestos capaces de inhibir la producción del A β -péptido.

4.2. El documento D2 es considerado como el antecedente más cercano a la materia de las reivindicaciones 18-21, y divulga (páginas 1-7, reivindicaciones 1, 31) derivados de N-hidroxí sulfonamidoacetamida y su uso en el tratamiento del cáncer y de la artritis. Estos compuestos difieren de aquellos del presente invento en que el primero no posee el grupo 2-fenilo que si tiene el último y tiene un sustituto de oxígeno de adición sobre el átomo de nitrógeno de la acetamida.

Puesto que el solicitante no presentó ningún dato farmacológico con respecto a la actividad de los compuestos del presente invento en la modulación de la vía de señalización de Notch, es imposible determinar cual efecto técnico es causado por esta diferencia estructural. El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse como el intentar suministrar compuestos alternos adecuados para el tratamiento de las enfermedades enumeradas en las reivindicaciones 19 y 21.

No existe nada en D2, ni en ninguna otra parte en el estado de la técnica anterior, que sugiera que hacer los anteriores cambios estructurales a los compuestos de D2 conllevaría a compuestos capaces de modular la vía de señalización de Notch.

4.3. Por lo tanto, no se considera obvio con base en las enseñanzas del estado de la técnica anterior que los compuestos del presente invento serían capaces de inhibir la producción del A β -péptido (reivindicaciones 15-17) y de modular la vía de señalización de Notch (reivindicaciones 19-21).

El "Enfoque de Problema-Solución" (ver las Directrices del PCT, Apéndice del Capítulo 13) es usado en la Oficina de Patentes Europea para determinar el nivel inventivo. En este procedimiento, no solamente debe ser no obvio la solución al

problema técnico objetivo (es decir, el invento reivindicado) a la luz del estado de la técnica anterior, pero también ser claro que la solución propuesta efectivamente si soluciona el problema, y que lo hace básicamente sobre todo el marco reivindicado (compare con la decisión del Comité Técnico de Apelaciones de la Oficina de Patentes Europea, T 939/92, publicada en el *Official Journal* del EPO, 1996, 309).

En la presente solicitud, se manifiesta (página 32, líneas 27-31) que "se determinó que los compuestos del presente invento tienen una actividad IC₅₀ para inhibir la actividad de la gamma-secretasa inferior a 100 micromolar aproximadamente", lo cual es una medida de si un compuesto inhibiría la producción de Aβ (página 2, líneas 5, 6). Sin embargo, no se da ningún indicio de cuales compuestos del invento han sido probados de manera que es imposible determinar si los compuestos del invento inhibirían la producción Aβ sobre la totalidad del marco reivindicado.

No se suministra dato alguno con relación la capacidad de los compuestos del invento en modular la vía de señalización de Notch.

Tras la ausencia de cualquier tipo de dato farmacológico concreto que demuestre que los compuestos reivindicados resuelven cualquiera de los problemas planteados y que lo hagan sobre la totalidad del marco reivindicado, no puede reconocerse un nivel inventivo para la materia de las reivindicaciones 1-21 y los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT no parecen haberse cumplido.

5. Aplicación Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 16, 17, y 21 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PATENT COOPERATION TREATY

181 Z

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

SCANNED

Susan Sebastian

PCT

(MOPS)

JUN 30 2006

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
P. O. Box 1027
St. Louis, MO 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

BY:
Received In

JUN 29 2006

St. Louis Patent Dept.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

23.06.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32080A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/000796

International filing date (day/month/year)
21.03.2005

Priority date (day/month/year)
01.04.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32080A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2005/000796	International filing date (day/month/year) 21.03.2005	Priority date (day/month/year) 01.04.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C311/19		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14.10.2005	Date of completion of this report 23.06.2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer English, R Telephone No. +31 70 340-2860 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **183**
PCT/IB2005/000796

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-47 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **184**
PCT/IB2005/000796

Handwritten signature
184

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 16,17,21

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 16,17,21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

25

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000796

185

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-21
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15,18-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

28

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

186

PCT/IB2005/000796

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 16,17,21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/053912 A (Bristol-Myers Squibb) 3 July 2003

D2: WO 03/051825 A (Exelixis) 26 June 2003

1. Subject-matter

The present application concerns derivatives of 2-benzenesulphonamido-2-phenyl-acetamide. These compounds are effective in inhibiting A β -peptide production (claim 17) and in modulating the Notch signalling pathway (claim 18) and are therefore useful in the treatment of diseases such as Alzheimer's disease, Down's syndrome, cancer, arteriosclerosis, inflammation and asthma.

2. Clarity

2.1 Claim 17 concerns a method of treatment of a disease or condition associated with A β -peptide production and claim 18 concerns a pharmaceutical composition for treating a disease or condition associated with the modulation of the Notch signalling pathway. In each case, it is not clear (Article 6 PCT) precisely which diseases and conditions are covered by these claims, other than those given in claims 15,16,19-21.

2.2 Claim 14 is dependent on claim 1. It is not clear (Article 6 PCT) what combinations of the variables in formula I of claim 1 would lead to the compounds of claim 14, given at page 52, lines 13-14 and at page 53, line 3.

3. Novelty

Document D1 discloses (claims 1,24,25) sulphonamidoacetamide derivatives and

their use in the treatment of Alzheimer's disease and Down's syndrome. These compounds do not possess the 2-phenyl group of the compounds of the present invention.

The compounds of present claim 1 are not disclosed in D1, or anywhere else in the prior art. Consequently, the subject-matter of claims 1-21 appears to be new and to satisfy the requirements of Article 33(2) PCT.

4. Inventive step

- 4.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-17, and discloses (claims 1,24,25) sulphonamidoacetamide derivatives and their use in the treatment of Alzheimer's disease and Down's syndrome. These compounds differ from those of the present invention in that the former do not possess the 2-phenyl group of the latter.

No direct comparison can be made between the pharmacological data presented by the applicant regarding the activity of the compounds of the present application in inhibiting A β -peptide production (page 32, lines 27-31) and that of the prior-art compounds of D1, so that it is not possible to determine what technical effect is brought about by this structural difference. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds suitable for the treatment of the diseases listed in claims 15,16.

There is nothing in D1, or anywhere else in the prior art, to suggest that replacing the substituent in the 2-position of the compounds of D1 with an optionally substituted phenyl group would lead to compounds which are capable of inhibiting A β -peptide production.

- 4.2 The document D2 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 18-21, and discloses (pages 1-7, claims 1,31) N-hydroxy sulphonamidoacetamide derivatives and their use in the treatment of cancer and arthritis. These compounds differ from those of the present invention in that the former do not possess the 2-phenyl group of the latter and have an additional oxygen substituent on the acetamide nitrogen atom.

Since no pharmacological data are presented by the applicant regarding the activity of the compounds of the present application in modulating the Notch signalling

pathway, it is not possible to determine what technical effect is brought about by this structural difference. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds suitable for the treatment of the diseases listed in claims 19,21.

There is nothing in D2, or anywhere else in the prior art, to suggest that making the above-mentioned structural changes to the compounds of D2 would lead to compounds which are capable of modulating the Notch signalling pathway.

- 4.3 Thus, it is not considered to be obvious on the basis of the teachings of the prior art that the compounds of the present invention would be capable of inhibiting A β production (claims 15-17) or of modulating the Notch signalling pathway (claims 19-21).

The "Problem-Solution Approach" (see PCT Guidelines, Appendix to Chapter 13) is used in the European Patent Office in determining inventive step. In this procedure, not only should the solution to the objective technical problem (i.e. the claimed invention) be non-obvious in the light of the prior art, but it should also be clear that the proposed solution does indeed solve the problem, and that it does so over substantially the entire claimed range (cf. decision of the Technical Board of Appeal of the EPO, T 939/92, published in the Official Journal of the EPO, 1996, 309).

In the present application, it is stated (page 32, lines 27-31) that "compounds of the present invention were determined to have an IC₅₀ activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 100 micromolar", which is a measure of whether a compound would inhibit A β production (page 2 lines 5,6). However, no indication is given of which compounds of the invention have been tested such that it is not possible to determine whether the compounds of the invention would inhibit A β production over substantially the entire claimed range.

No data at all is provided relating to the ability of the compounds of the invention to modulate the Notch signalling pathway.

In the absence of any concrete pharmacological data which demonstrates that the claimed compounds solve either of the problems posed and do so over substantially the entire claimed range, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-21 and the requirements of Article 33(3) PCT do not appear to

have been met.

5. Industrial applicability

For the assessment of the present claims 16,17,21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098017- -00000-0000
Fec: 2006-09-26 16:58:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11- PATENTEIYII
Eve: 379. FASENACIONALI
Act 411. PRESENTACION Folios: 229

190

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fdo B

Fecha:

28- sep- 5

191

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 231

2020
Bogotá D.C.,

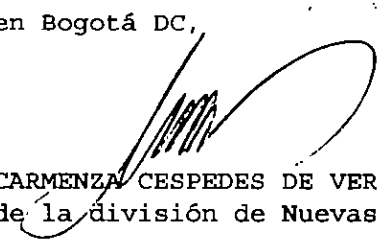
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 98017
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000796
	Fecha inicio fase nacional	01/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1907
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

18.7 NOV. 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado