

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-166250- -5	FECHA:	2014-06-05 15:25:12
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	13
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-166250- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6698
 Folios: 13

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/050395				
Fecha de Presentación Internacional	11/01/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No 13-166250-00000-0000	12/Julio/2013
Reivindicaciones:	1 – 17 del radicado No. 13-166250-00000-0000	12/Julio/2013
Prioridad:	IN 77/DEL/2011	13/Enero/2011
	US 61 534 591	14/Septiembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

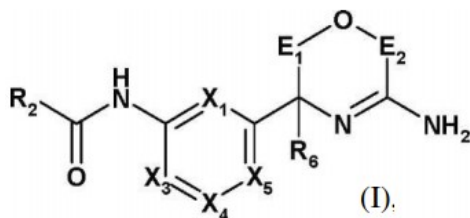
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

A pesar de que en la presente solicitud no se evidencia pago por reivindicación adicional, se procede a estudiar las 17 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “DERIVADOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS Y SU USO EN E TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados heterocíclicos novedosos, particularmente para el tratamiento de la neurodegeneración a través de la inhibición de la BACE-1 o el tratamiento de la diabetes a través de la inhibición de la BACE-2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/14.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 17 que se relaciona con un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

A pesar de que la reivindicación 17 se encuentra encabezada como una “combinación farmacéutica”, al parecer se refiere a un método de tratamiento cuando menciona “para administración simultánea o secuencial”. Se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 11, 12, 13, 15 y 16 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a nombre genérico y por tanto no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar, o la materia real de la invención, se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

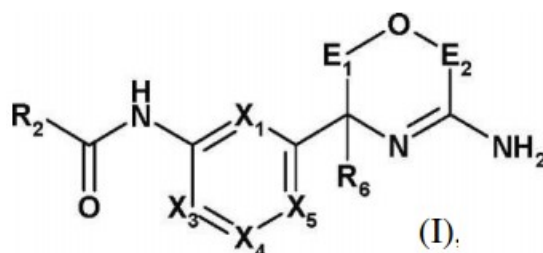
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa cuando menciona los siguientes sustituyentes:

- Las combinaciones resultantes de los radicales X_1 , X_3 , X_4 y X_5 , siendo o un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, porque daría la posibilidad de obtener diferentes heteroarilos con diferencia en la sustitución del anillo y por tanto no es posible reconocer el anillo principal a proteger.
- R_1 , cuando menciona los términos: (C_{1-8}) alquilo, halógeno- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alcoxilo, halógeno- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alquiltio, halógeno- (C_{1-8}) alquiltio, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alquiltio, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alquiltio.
- $R^2 - R^5$, cuando mencionan los términos: arilo, heteroarilo o heterociclo no aromático, $N-(C_{1-4})$ alquil-amino- (C_{1-8}) alquilo, N,N -di- (C_{1-4}) alquil-amino- (C_{1-8}) alquilo, aminocarbonilo, tiocarbamoilo, (C_{1-8}) alquilo, halógeno- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alcoxilo, halógeno- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alquiltio, halógeno- (C_{1-8}) alquiltio, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alcoxi- (C_{1-8}) alquiltio, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alquilo, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alcoxilo, (C_{1-8}) alquiltio- (C_{1-8}) alquiltio, (C_{2-8}) alquenilo, (C_{2-8}) alquinilo, (C_{2-8}) alquenoxilo, (C_{2-8}) alquinoxilo.
- R^4 y R^5 , cuando menciona que tomados juntos, son un grupo (C_{1-8}) alquilenilo, en cuyo grupo 1 o 2 miembros cíclicos CH_2 son opcionalmente reemplazados por miembros heterocíclicos independientemente seleccionados a partir del grupo, que consta de $-N(H)-$, $-N[(C_{1-8})alquil]-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando:



R ¹ es	H
R ³ es	H
X ₁ es	N
X ₃ – X ₅ son	C
Siendo X ₅	Sustituido por un halógeno
R ⁶ es	metilo
E ₁ y E ₂ son	C
Estando E ₂	Sustituido por un grupo -CH ₃ y otro grupo –CF ₃
R ² es	Un grupo heteroarilo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que se encuentra sustituido por un átomo de halógeno, tal como cloro y otro sustituyente haloalquilo, tal como -CF ₃

Se sugiere realizar las aclaraciones y restricciones necesarias, por ejemplo, reivindicando compuestos específicos cobijados realmente por la invención, como se encuentran en la reivindicación 10, en los ejemplos o adicionando reivindicaciones mejor definidas, como se observa en algunas de las dependientes, para limitar la reivindicación principal.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente nacional: 12 de julio de 2013, y en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 13 de enero de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de:
D1	CO2012-217134	“Derivados de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il-amina como inhibidores de la betasecretasa (BACE)”	Fecha de Presentación Nacional: <u>29/11/2012</u> Fecha de Presentación de Prioridad: <u>09/06/2010</u>

El documento D1 ¹ (resumen y reivindicaciones) divulga derivados novedosos de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina como inhibidores de la betasecretasa (BACE) (BACE1), Asp2 o memapsina2 y por tanto adecuados contra patologías tales como Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, síndrome de Down, entre otros.

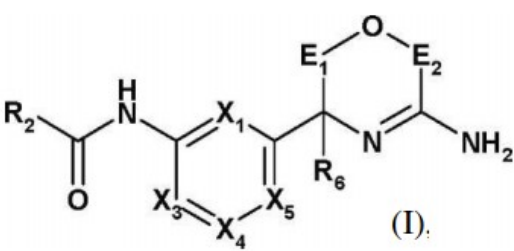
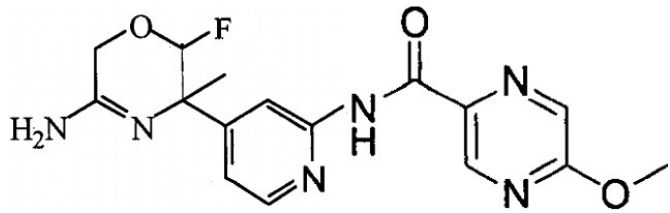
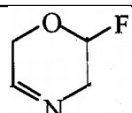
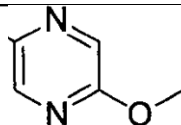
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo...”* en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 142 del radicado No. 13-166250-00000-0000)

1 Equivalente a la solicitud Internacional No. WO2011/154431. Ver informe de búsqueda internacional.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
 (I)	 [[Com. No. 336, ej. B31, tabla 13]] Así como los compuestos No. 381, 382, 387 – 399.
E ₁ y E ₂ son C(R ⁷)(R ⁸); donde (R ⁷)(R ⁸) son H o halógeno.	
R ⁶ es alquilo C ₁	-CH ₃
X ₃ es N	N
X ₁ , X ₄ y X ₅ son C	C
R ² es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por C ₁ -alcóxilo	

De acuerdo con la tabla anterior, donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con el documento D1, se puede evidenciar que dichos compuestos se encuentran anticipados particularmente por los descritos en el documento D1, tales como los compuestos No. 336, 381, 382, 387 – 399. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva, o carece de novedad.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 9 y 14 no contienen características que haga nueva la invención y por tanto se considera que tampoco cumplen el requisito de novedad.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO2012-217134	1 – 9 y 14	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-06-10

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza



Industria y C
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-217134-00000-0000

Fecha 2012-11-29 17:27:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 343

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 5,6-DIHIDRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA UTILES COMO ANHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE)".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 265/30

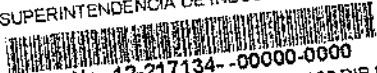
71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 29 NOV 2012

(FORMA P 10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-217134--00000-0000 Fecha: 2012-11-29 17:27:13 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act 411 PRESENTACION Folios: 343	radicación
---	--	------------

DIRECCIÓN DE
SOLICITUD P/

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/059441	Fecha 08/05/11
Publicación Internacional No.		WO 2011/154431 A1	Fecha 15/12/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"DERIVADOS DE 5,6-DIHI-DRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE) "			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 265/30			
5	(71) SOLICITANTE(S) ☒ Esta persona también es inventor ☐ Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Beerse		jlloco@lloredacamacho.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
Bélgica		Bélgica	
PAÍS DE RESIDENCIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
Bélgica			
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TRABANCO SUAREZ	Andres Avelino	España	
2. ROMBOUTS	Frederik Jan Rita	Bélgica	
3. TRESADERN	Gary John	Reino Unido	
4. VAN GOOL	Michiel iuc Maria	Bélgica	
5. MACDONALD	Gregor James	Reino Unido	
6. MARTINEZ LAMENCA	Carolina	España	
7. GIJSEN	Henricus Jacobus Maria	Países Bajos	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENT O/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
España		Toledo	1. Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75 Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
Bélgica		Beerse	2. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
España		Toledo	3. Janssen-Cilag S.A. Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
España		Toledo	4. Janssen-Cilag S.A. Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
Bélgica		Beerse	5. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
Bélgica		Beerse	6. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
Países bajos		Beerse	7. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLORED RICAURTE		ALICIA	C.C. 39.690.713 T.P. 53.215
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Calle 72 No 5-83 Piso 5to		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Bogotá		jlloco@lloredacamacho.com	
PAÍS		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	
Colombia			

**DERIVADOS DE 5,6-DIHIDRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA ÚTILES
COMO INHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE)**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de 5,6-dihidro-
2H-[1,4]oxazin-3-ilamina como inhibidores de la beta-secretasa, también
conocida como enzima de escisión amiloide del sitio beta, BACE, BACE1, Asp2, o
memapsina2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que
comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos
10 compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos y composiciones
para la prevención y el tratamiento de trastornos en los cuales se encuentra
involucrada la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA),
deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy,
Síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular,
15 demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con
beta-amiloide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa
asociada con la edad. Los pacientes con EA padecen de déficits de cognición y
20 pérdida de la memoria así como problemas en el comportamiento tales como
ansiedad. Más del 90% de los que padecen de la EA presentan una forma
esporádica del trastorno mientras que menos del 10% de los casos son familiares
o hereditarios. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas
de 65 años de edad presentan EA mientras que a los 85, 1 de cada dos individuos
25 se encuentran afectados por la EA. La esperanza de vida promedio desde el

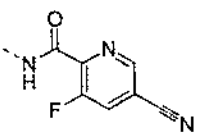
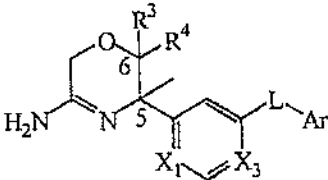
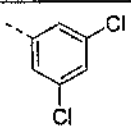
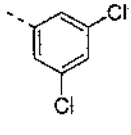
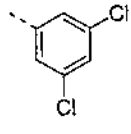
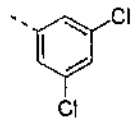
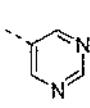
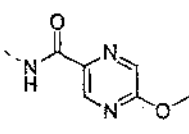
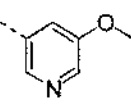
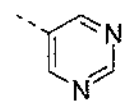
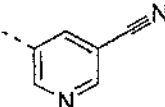
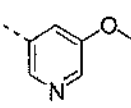
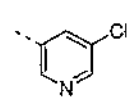
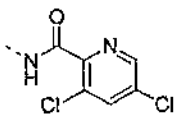
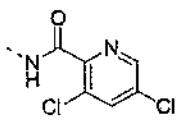
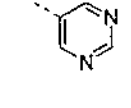
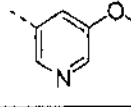
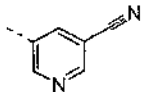
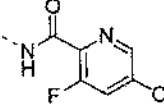
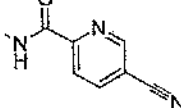
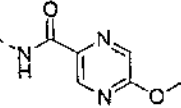
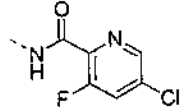
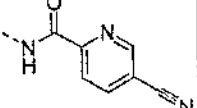
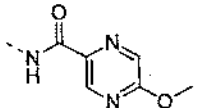
Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Estereoquímica
396	B23	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)

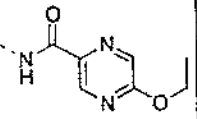
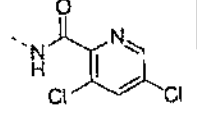
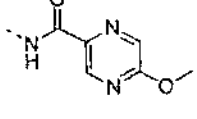
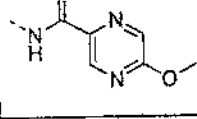
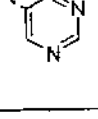
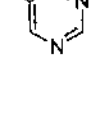
Tabla 13



Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Estereoquímica
121	B4 (método B)	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =R ⁴ =H		RS
277	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (R*);C ₆ (R*) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
278	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (S*);C ₆ (S*) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
279	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
335	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
336	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	—L—Ar	Estereoquímica
352	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
353	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
354	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
358	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
367	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
381	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
382	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
383	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
384	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	--L-Ar	Estereoquímica
					(trans)
385	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
386	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
387	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
388	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
389	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
390	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
391	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
392	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	--L-Ar	Estereoquímica
393	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
394	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
398	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
399	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
400	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
401	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)

C. Parte Analítica

LCMS

Para la caracterización (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se utilizan los siguientes métodos.

5 Procedimiento general A

Las medición HPLC se lleva a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilen Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) cor