



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 03-49142

54. TÍTULO "Activadores de glucosaminasa de psorindolen-1-ona"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/44 A61K3/4439; A61K31/427

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

PETITORIO



03 049142 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03049142 00000000 Folios: 207
Fecha (ADM): 2003-06-10 16:26:31
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
AP DERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: GUERTIN, Kevin, Richard.

Dirección: 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona. NJ 07044.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/14404

Fecha: Diciembre 07, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/48106 A2

Fecha: Junio 20, 2002

⑥

Título (54) "ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/44 A61K31/127, 31/4439.

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



US

13-12-2000

60/255,273

US

13-09-2001

60/318,715

⑨

Comprobante de Pago No. 02-88,521 y 03-34,136 Fecha: Diciembre 24, 2002 y Mayo 16, 2003

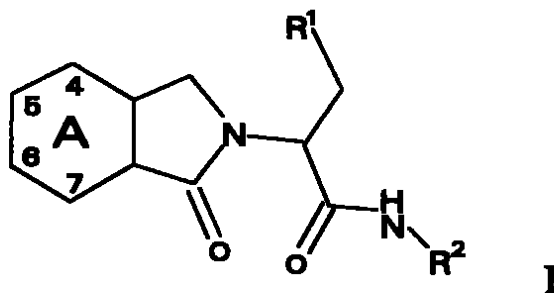
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue presentado originalmente en fase internacional con su traducción, y anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.681 Bta. NIP 0784

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 94,521
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMA DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Ud. PAGO
LLERENA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

FORMA DE CONCEPTO

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SUM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83849142 00000000 Folios: 207
Fecha (AMB): 2003-06-10 16:26:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: EREN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03049142 00000000 Folios: 207
 Fecha (IMP): 2003-06-10 16:26:31
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 34,136
 FECHA : MAYO 16 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12123158	16/05/2003	2,830,000.00
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12123159	16/05/2003	2,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AND AMTR	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

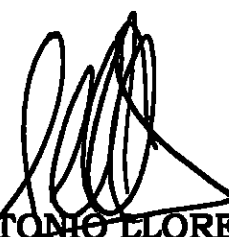


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

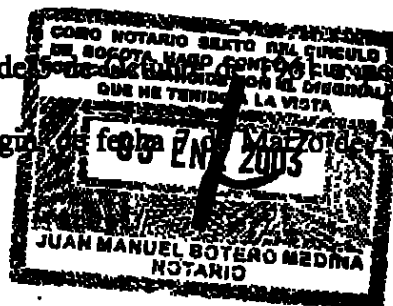
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 1961, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 27 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Judicial
Resol. No. 0177 del 97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

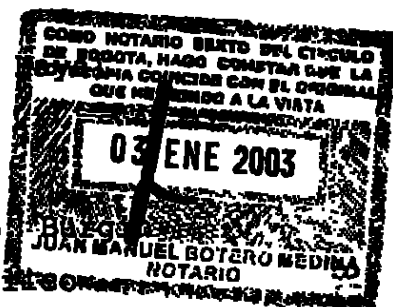
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.



RECEIVED
19 DE MARZO 2001
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA

800 SP

2001-04-24 10:00:00

LUZ ARRIAGA DE HENRI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 564 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

423808
Quiraga
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BO DE ASUME
REPOR SANTIAGO DEL TERO

200 APR 24 P 11:08
OFF DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 ENE 2003
JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados,

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czokay
Assistant Manager

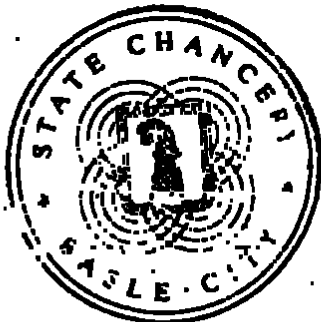
Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, which should be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants, before the competent courts with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

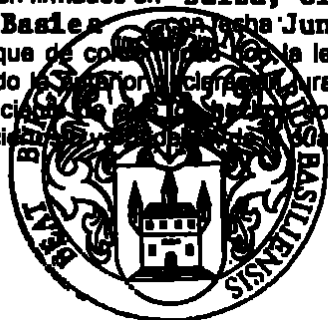
Suiza
Estado de {ss
Ciudad de Basilea
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden

de quien me consta que firmó el presente instrumento
y quien debidamente juramentado declaró ante mí que
es/son Asistentes de Gerencia de F. Hoffmann-La

Roche AG la compañía antes mencionada, la compañía
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Condado de Suiza, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de ,
Estado de Basilea, Suiza, fecha Jun. 15/89 ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la suscrita declaración juramentada es
prueba suficiente de que sobre que ella
versa son ciertos los hechos que en ella se expresan.



Not. Act. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- {ss
County of City

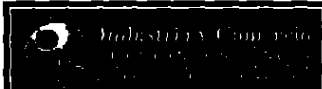
On this 2nd day of March , 2001 ,
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spode

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that they are Assistant
Manager and Holder of F. Hoffmann-La

Roche AG, the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland,
Switzerland, State of
Switzerland, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City, State of Basle, under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

H. F. Czekay



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Servicio de Digitalización y DDI

Expediente No		03049142	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sin contenido

Folia 9. Extracto de Publiación
Folia 10. Tarjetas de Tarjetas
Folia 11. Tarjetas de Tarjetas
Folia 12. Tarjetas de Tarjetas

12
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/14404
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D417/12 C07D403/12 C07D401/12 C07D413/12 A61K31/4439 A61K31/427 A61K31/4709 A61K31/506 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, Y	WO 01 83478 A (HOFFMANN LA ROCHE) Noviembre 8, 2001 (2001-11-08) el documento completo	1-24
P, Y	WO 01 85706 A (HOFFMANN LA ROCHE) Noviembre 15, 2001 (2001-11-15) ver el documento completo, especialmente las reivindicaciones 11 y 17	1-24
Y	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) Octubre 5, 2000 (2000-10-05) el documento completo	1-24
A	US 5 200 408 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) Abril 6, 1993 (1993-04-06) ver columna 3 fórmula IV	1-24
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Julio 3 de 2002	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 17/07/2002	
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I	

13
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/14404

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 19, 21 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

24
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/14404

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0183478	A	08-11-2001	AU	5227001	A	12-11-2001
				WO	0183478	A2	08-11-2001
				US	2001056191	A1	27-12-2001
WO	0185706	A	15-11-2001	AU	6025901	A	20-11-2001
				WO	0185706	A1	15-11-2001
				US	2002002190	A1	03-01-2002
WO	0058293	A	05-10-2000	AU	3963000	A	16-10-2000
				BR	0009486	A	02-01-2002
				CN	1349519	T	15-05-2002
				CZ	20013490	A3	17-04-2002
				WO	0058293	A2	05-10-2000
				EP	1169312	A2	09-01-2002
				NO	20014671	A	26-09-2001
				NZ	514038	A	28-09-2001
				TR	200102805	T2	22-04-2002
				US	2001039344	A1	08-11-2001
US	5200408	A	06-04-1993	FR	2687147	A1	13-08-1993

25
13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D403/12 C07D401/12 C07D413/12 A61K31/4439
A61K31/427 A61K31/4709 A61K31/506

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 C07D A61K

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 01 83478 A (HOFFMANN LA ROCHE) 8 November 2001 (2001-11-08) the whole document	1-24
P,Y	WO 01 85706 A (HOFFMANN LA ROCHE) 15 November 2001 (2001-11-15) see whole document, especially claims 11 and 17	1-24
Y	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 October 2000 (2000-10-05) the whole document	1-24
A	US 5 200 408 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 6 April 1993 (1993-04-06) see column 3, formula IV	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document updating the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *I* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* 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

K 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

3 July 2002

Date of mailing of the international search report

17/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1618 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Scruton-Evans, I

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/14404

26
14

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 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 19,21 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 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.

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14404

25
15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0183478 A	08-11-2001	AU 5227001 A WO 0183478 A2 US 2001056191 A1	12-11-2001 08-11-2001 27-12-2001
WO 0185706 A	15-11-2001	AU 6025901 A WO 0185706 A1 US 2002002190 A1	20-11-2001 15-11-2001 03-01-2002
WO 0058293 A	05-10-2000	AU 3963000 A BR 0009486 A CN 1349519 T CZ 20013490 A3 WO 0058293 A2 EP 1169312 A2 NO 20014671 A NZ 514038 A TR 200102805 T2 US 2001039344 A1	16-10-2000 02-01-2002 15-05-2002 17-04-2002 05-10-2000 09-01-2002 26-09-2001 28-09-2001 22-04-2002 08-11-2001
US 5200408 A	06-04-1993	FR 2687147 A1	13-08-1993

4

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Junio 20 de 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/48106 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 209/44.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/14404

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 7 de 2001
(07.12.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/255,273 Diciembre 13 de 2000 (13.12.2000) US
60/318,715 Septiembre 13 de 2001 (13.09.2001) US

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124
Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: GUERTIN, Kevin, Richard; 14 Wedgewood Drive,
Apt. 20, Verona, NJ 07044 (US).

(74) Agente: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basel (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicando:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado bajo el recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA"

(57) Resumen: Activadores de glucocinasa del tipo propionamida sustituida por isoindolin-1-ona para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 June 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/48106 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/44

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/EP01/14404 ✓

(22) International Filing Date: 7 December 2001 (07.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/255,273 13 December 2000 (13.12.2000) US
60/318,715 13 September 2001 (13.09.2001) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG [CH/CH];
134 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(72) Inventor: GUERTIN, Kevin, Richard; 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona, NJ 07044 (US).

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

(74) Agent: WITTE, Hubert; 134 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).



WO 02/48106 A2

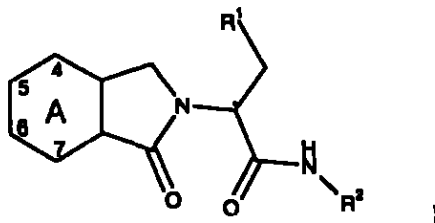
(54) Title: ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

(57) Abstract: Isoindolin-1-one-substituted propionamide glucokinase activators which increase insulin secretion in the treatment of type II diabetes.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
PRESENTADO ORIGINALMENTE EN FASE
INTERNACIONAL**

Reivindicaciones

1. Un compuesto que comprende una amida de la fórmula:



en la que

A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está mono-
o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, (alquilo de bajo peso molecular)-tio o nitro;

R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono o un alquilo de bajo peso molecular que tiene de 2 a 4 átomos de carbono;

R² es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido mediante un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno en la posición adyacente al átomo de carbono del anillo en el que tiene lugar el enlace, dicho anillo puede

ser monocíclico o fusionado con un fenilo por dos de sus carbonos del anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en la posición de un carbono del anillo, que es adyacente a dicho átomo de carbono sobre el que tiene lugar el enlace, por un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo de bajo peso molecular, nitro, ciano, perfluor-(alquilo de bajo peso molecular), hidroxí, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$ o $-(CH_2)_n-NHR^3$,
10 R^3 significa hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular y n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;
o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxidos de la misma.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque es dicha amida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar sustituido por flúor, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o (alquilo de bajo peso molecular)-tio en la
20 posición 4 ó 7, o por cloro en la posición 5 ó 6 o bien 5 y 6, o por bromo o nitro en la posición 5 ó 6.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que la amida tiene una configuración S en el carbono asimétrico representado.
25

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por haló-

23
21

geno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o por nitro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es un fenilo sin sustituir o fenilo monosustituido por halógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es ciclopentilo o ciclohexilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático elegido entre tiazolilo, quinolinilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo y benzooxazolilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o por alquilo de bajo peso molecular.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático que se elige entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o alquilo de bajo peso molecular.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático sin sustituir, elegido entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo o un anillo heteroaromático monosustituido, elegido entre tiazolilo sustituido por cloro o piridilo sustituido por cloro, bromo o alquilo de bajo peso molecular.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o por nitro, R^1 es un cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina

representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

- 15 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
25 (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

26
27

- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida,
- 5 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- 10 (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

27
15

- (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 5 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-
- 10 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 15 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-
- 20 oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 10 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 15 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 20 (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 (S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida,

29
28

(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida y

5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-4-il-propionamida,

N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

15 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

20 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

25 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida y

(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida.

36
23

16. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 y de un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 17. Un proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 16 que consiste en combinar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 18. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, destinados a utilizarse como principios activos farmacéuticos.

15 19. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II.

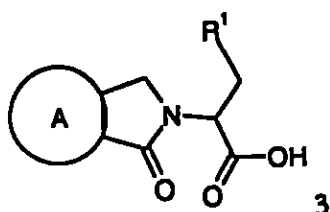
20 20. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II.

20 21. Un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes del tipo II que consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 a un paciente humano o a un animal.

25 22. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3:

31
a

5



en la que A y R¹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

con una amina heteroaromática idónea de la fórmula

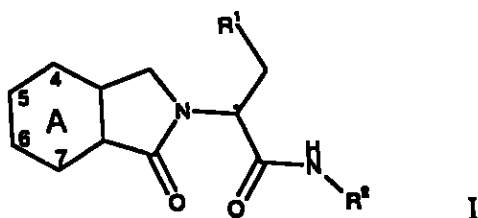
10 H₂N-R²

en la que R² tiene el significado definido en la reivindicación 1,

en condiciones de reacción convencionales para la formación del enlace amídico, obteniéndose un compuesto de la

15 fórmula I:

20



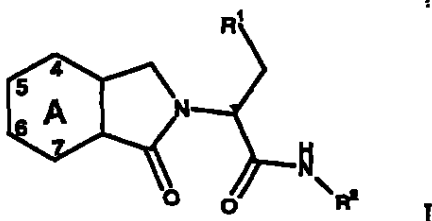
en la que *, A, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

25 23. Un compuesto obtenido con arreglo al procedimiento de la reivindicación 22.

24. La invención tal como se definido en este escrito.

Claims

1. A compound comprising an amide of the formula:



wherein

- A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with lower alkyl sulfonyl, lower alkyl thio or nitro;
- 10 R¹ is cycloalkyl having from 3 to 9 carbon atoms or lower alkyl having from 2 to 4 carbon atoms;
- R² is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of
- 15 halo, lower alkyl, nitro, cyano, perfluoro-lower alkyl; hydroxy, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$, or $-(CH_2)_n-NHR^3$
- 20 R³ is hydrogen or lower alkyl; and
- n is 0, 1, 2, 3 or 4;
- or a pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is said amide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.
3. A compound according to claim 2, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be substituted with fluoro, lower alkyl sulfonyl or lower alkyl thio at position 4 or 7, or with chloro at position 5 or 6 or 5 and 6, or with bromo or nitro at position 5 or 6.
4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein the amide is in the S configuration at the asymmetric carbon shown.
5. A compound according to any of claims 1, 2 or 4, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with lower alkyl sulfonyl or nitro.
6. A compound according to any of claims 1, 2 or 4, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl monosubstituted by halo.
7. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R¹ is cycloalkyl having from 3 to 9 carbon atoms.
8. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R¹ is cyclopentyl or cyclohexyl.
9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is a monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of halo or lower alkyl.
10. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is a heteroaromatic ring selected from thiazolyl, quinolinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, benzothiazolyl or benzooxazolyl, said heteroaromatic ring being optionally monosubstituted by halo or lower alkyl.

34
32

11. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R^2 is a heteroaromatic ring selected from thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl or pyridyl, said heteroaromatic ring being optionally monosubstituted by halo or lower alkyl.
- 5 12. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R^2 is an unsubstituted heteroaromatic ring selected from thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl or pyridyl or a monosubstituted heteroaromatic ring selected from thiazolyl substituted by chloro or pyridyl substituted by chloro, bromo or lower alkyl.
- 10 13. A compound according to claim 1, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with lower alkyl sulfonyl or nitro; R^1 is cycloalkyl having from 5 to 8 carbon atoms; R^2 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen
15 or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is a monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of halo or lower alkyl.
- 20 14. A compound of any of claims 1 to 13 selected from the group consisting of:
- (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
25 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

- (R)-N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-chloro-pyridin-2-yl-propionamide,
- 5 (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-4-methyl-pyridin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-methyl-pyridin-2-yl-propionamide,
- 3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
- 10 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
- (S)-N-3-cyclohexyl-N-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-
- 15 propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (R)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- 20 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-
- 25 propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

34

- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- 5 (S)-3-cyclohexyl-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propionamide,
- (S)-N-(5-bromo-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-
10 propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-N-(5-bromo-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- 15 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-
20 yl)-propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- 25 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,

- (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- 5 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- 10 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
- (S)-3-cyclohexyl-N-(1H-imidazol-2-yl)-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propionamide,
- 3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- 15 N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- 3-cycloheptyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cycloheptyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- 20 3-cyclooctyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
- (S)-N-benzothiazol-2-yl-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
- 25 (S)-N-benzooxazol-2-yl-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,

(S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-quinolin-2-yl-propionamide,

(S)-3-Cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,

(S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-(1-oxy-pyridin-2-yl)-propionamide, and

(S)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide.

15. A compound of any of claims 1 to 13 selected from the group consisting of:

10 3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,

N-(5-Chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,

(S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-chloro-pyridin-2-yl-propionamide,

15 (S)-3-Cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,

(S)-3-Cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

(S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,

20 (S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,

(S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

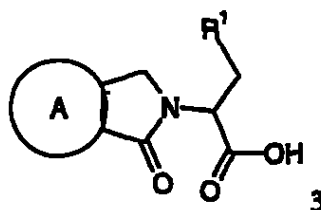
(S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-methyl-pyridin-2-yl-propionamide, and

(R)-N-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide.

25

- 39
37 -
16. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.
17. A process for the preparation of a pharmaceutical composition of claim 16
- 5 comprising combining a compound of formula I according to any one of claims 1 to 15 with a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.
18. The compounds according to any of claims 1 to 15 for use as a therapeutic active substance.
19. The use of the compounds according to any of claims 1 to 15 for the treatment or
- 10 prophylaxis of type II diabetes.
20. The use of a compound according to any of claims 1 to 15 for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of type II diabetes.
21. A method for the prophylactic or therapeutic treatment of type II diabetes, which method comprises administering a compound of any of claims 1 to 15 to a human being
- 15 or an animal.
22. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1 to 15, said process comprising:

coupling a compound of the formula 3:



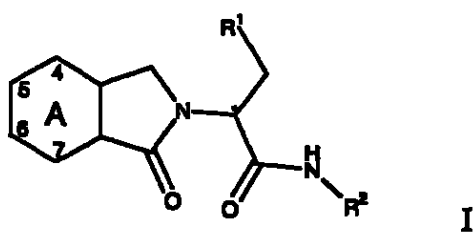
wherein A and R¹ are as defined in claim 1;

with a suitable heteroaromatic amine of the formula



wherein R^2 is as defined in claim 1;

under conventional reaction conditions for amide bond formation to obtain a compound of formula I:



5 wherein *, A, R^1 and R^2 are as defined in claim 1.

23. A compound prepared by the processes according to claim 22.

24. The invention as hereinbefore defined.

47
39

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20845	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/14404	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07/12/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13/12/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D417/12		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 27/05/2002	Fecha de terminación de este reporte 10.01.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I Teléfono No. +49 89 2399 8272

INTERNACIONAL

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-60 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-24 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 19, 21.

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19, 21 se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-24
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-24
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-18, 20, 22-24

A2 44

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/14404

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Re ítem III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

Las reivindicaciones 19 y 21 se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser protegida por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones. (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re ítem V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soporta tal declaración

Los siguientes documentos son citados en esta comunicación;

D1: WO-A-0183478

D2: WO-A-0185706

D3: WO-A-0058293

D4: US-A-5200408

Los documentos D1 y D2 fueron publicados después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, y de esta manera hasta el documento de la prioridad ha sido estudiado, su relevancia no será evaluada.

Con respecto a los requisitos para novedad (Artículo 33(2) del PCT), los compuestos de la presente solicitud difieren de los de D3 en la naturaleza del grupo isoindolin-1-ona, y de los de D4 en que D4 revela derivados de hidantoina (ver fórmula IV de D4). Así, parece haber sido cumplido el Artículo 33(2).

Con respecto a los requerimientos para el nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), los compuestos

de la presente solicitud se describen como activadores de glucocinasa. D4 revela compuestos de la formula I los cuales son analgésicos. D3 revela compuestos que comparten algunos elementos estructurales con los compuestos de la presente solicitud y tienen la misma actividad cualitativa. Sin embargo, la persona versada en la técnica, enfrentada con el problema de proveer más nuevos compuestos con la actividad de la glucocinasa activa no habría sido conducido inequívocamente a los compuestos de la presente solicitud, como la parte fenilacetamida sustituida aparece ser crucial en D3. Así en principio los compuestos de la presente solicitud pueden ser considerados para ser inventivo, (pagina 58, líneas 29-31 dan un indicio del rango de actividad de los ejemplos), aunque expresiones tales como "inferior" deberían ser reemplazadas por la definición dada en la descripción y las reivindicaciones 23 y 24 son objetadas según el Artículo 6 del PCT.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 19, 21 en la pregunta si ellas son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero pueden aceptar, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT CO OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20845	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/14404	International filing date (day/month/year) 07/12/2001	Priority date (day/month/year) 13/12/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/12		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27/05/2002	Date of completion of this report 10.01.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2399 6272 	

46-48

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/14404

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-60 as originally filed

Claims, No.:

1-24 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

6

99
47

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/14404

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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. 19,21.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19,21 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.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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 1-24
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 1-24
	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-18,20,22-24

7

58
40

• **INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/14404

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/14404

Re Item III

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and
Industrial applicability**

Claims 19 and 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 under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

The following documents are cited in this communication;

D1: WO-A-0183478
D2: WO-A-0185706
D3: WO-A-0058293
D4: US-A-5200408

Documents D1 and D2 were published after the priority date of the present application, and thus until the priority document has been studied, their relevance will not be assessed.

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), the compounds of the present application differ from those of D3 in the nature of the isoindolin-1-one group, and from those of D4 in that D4 discloses hydantoin derivatives (see formula IV of D4). Article 33(2) thus appears to have been satisfied.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/14404

compounds of the present application are described as being glucokinase activators. D4 discloses compounds of the formula I which are analgesics. D3 discloses compounds which share some structural elements with the compounds of the present application and have the same qualitative activity. However, the man skilled in the art, faced with the problem of providing further novel compounds with the glucokinase activating activity would not have been unambiguously led to the compounds of the present application, as the substituted phenylacetamide part appears to be crucial in D3. Thus in principle the compounds of the present application can be considered to be inventive, (page 58, lines 29-31 gives an indication of the activity range of the examples), although expressions such as "lower" should be replaced by the definition given in the description and claims 23 and 24 are objected to under Article 6 PCT. For the assessment of the present claims 19,21 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 recognize 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.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

Sx
52

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Activadores de glucocinasa del tipo propionamida sustituida por isoindolin-1-ona para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA

La glucocinasa (GK) es una de las cuatro hexocinasas existentes en los mamíferos [Colowick, S.P., en "The Enzymes", vol. 9 (P. Boyer, coord.), Academic Press, Nueva York, NY, páginas 1-48, 1973]. Las hexocinasas catalizan la primera etapa del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucocinasa tiene una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β del páncreas y en las células del parénquima del hígado. Además, la GK es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que, como se sabe, tienen un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L. y Ruderman, N.B. en "Joslin's Diabetes" (C.R. Khan y G.C. Wier, coord.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa en la que la GK despliega una actividad semi-máxima se sitúa en aproximadamente 8 mM. Las tres hexocinasas restantes están saturadas de glucosa en concentraciones mucho más bajas (< 1 mM). Por lo tanto, el flujo de la glucosa a través de la vía de la GK aumenta a medida que aumenta la concentración de la glucosa en la sangre desde los niveles del ayuno (5 mM) hasta los postprandiales ($\approx 10-15$ mM) que siguen a la ingestión de una comida de hidratos de carbono [Printz, R.G., Magnuson, M.A. y Granner, D.K. en "Ann. Rev. Nutrition", vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier y D.B. McCormick, coord.), Annual Review Inc., Palo Alto, CA, pági-

86
54

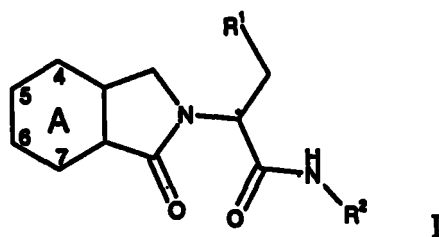
nas 463-496, 1993]. Estos resultados contribuyeron durante algo más de una década a sustentar la hipótesis de que la GK funciona como un sensor de glucosa en células β y en hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. en "Amer. J. Physiol." 246, E1-E13, 1984). En los últimos años, los estudios de animales transgénicos han confirmado que la GK desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo. Los animales que no expresan la GK mueren a los pocos días del nacimiento a causa de una diabetes grave, mientras que los animales que superexpresan la GK tienen una mejor tolerancia de la glucosa (Grupe A., Hultgren B., Ryea A. y col., "Cell", 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu E., Bosch F. y col., "FASEB J.", 10, 1213-1218, 1996). Un aumento de la exposición a la glucosa conlleva gracias a la GK un aumento en la secreción de insulina en las células β y un aumento de la deposición de glicógeno en los hepatocitos y tal vez una mayor producción de glucosa.

La constatación de que la diabetes del adulto manifestada en el joven (maturity-onset-diabetes of the young, MODY-2) del tipo II está provocada por las mutaciones funcionales de los genes de la GK sugiere que la GK actúa también como sensor de la glucosa en los humanos (Liang Y., Kesavan P., Wang L. y col. en "Biochem. J." 309, 167-173, 1995). Más indicios que indican el importante papel que desempeña la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en los humanos se han obtenido

con la identificación de pacientes que expresan una fôr-
ma mutante de la GK que posee una mayor actividad enzi-
mática. Estos pacientes presentan una hipoglucemia en
ayunas, asociada con un nivel inadecuadamente alto de
5 insulina en plasma (Glaser B., Kesavan P., Heyman M. y
col., "New England J. Med." 338, 226-230, 1998). Mien-
tras las mutaciones de los genes de GK no se observan en
la mayoría de pacientes de diabetes del tipo II, los
compuestos que activan la GK y, por tanto, aumentan la
10 sensibilidad del sistema sensor de la GK serán útiles
para el tratamiento de la hiperglucemia, característica
de todas las diabetes del tipo II. Los activadores de
glucocinasa aumentarán el flujo del metabolismo de la
glucosa en las células β y en los hepatocitos, que lle-
15 vará asociada una mayor secreción de insulina. Tales
agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la
diabetes del tipo II.

La invención se refiere a compuestos que comprenden
una amida de la fórmula:

20



25

en la que A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que
está mono- o disustituido por halógeno o monosustituido

88
46

por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, (alquilo de bajo peso molecular)-tio o nitro;

R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono o un alquilo de bajo peso molecular que tiene de 2
5 a 4 átomos de carbono;

R² es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido mediante un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno en la posición adyacente al átomo de carbono del anillo en el que tiene lugar el enlace, dicho anillo puede ser monocíclico o fusionado con un fenilo por dos de sus
10 carbonos del anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en la posición de un carbono del anillo, que es adyacente a dicho átomo de carbono sobre el que tiene lugar el enlace, por un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo de bajo peso molecular, nitro, ciano, perfluor-(alquilo de bajo peso molecular), hidroxil, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$,
15 $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$ o $-(CH_2)_n-NHR^3$, en los que R³ significa hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular y n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxidos de la misma.
20
25

R² es con preferencia un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina representado en la fórmula

59
57

la 1, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno y un heteroátomo que es nitrógeno es adyacente al átomo de carbono del anillo que realiza el enlace. Este anillo puede ser monocíclico o puede estar fusionado con fenilo sobre dos de sus átomos de carbono del anillo. De acuerdo con una forma de ejecución de esta invención, el nitrógeno adyacente de los anillos heteroaromáticos que contienen nitrógeno puede adoptar la forma de un N-óxido, en cuyo caso el nitrógeno adyacente al átomo de carbono del anillo se convierte en un N-óxido. Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden adoptar la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Se ha constatado que los compuestos de la fórmula I activan la glucocinasa "in vitro". Los activadores de glucocinasa son útiles para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como principios activos terapéuticos así como a su utilización para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II. La presente invención se refiere por otro lado a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I. Además, la presente invención

66
50

se refiere a un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes del tipo II, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I a un paciente humano o a un animal.

5 Más en concreto, la presente invención proporciona un compuesto que consiste en una amida de la fórmula I anterior o en un N-óxido de la amida de la fórmula I anterior así como en las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 En el compuesto de la fórmula I, el asterisco ("*") señale el átomo de carbono asimétrico de dicho compuesto. El compuesto de la fórmula I puede estar presente en forma de racemato del carbono asimétrico representado. Sin embargo, son preferidos los enantiómeros "S", cuando
15 la amida adopta la configuración "S" en el carbono asimétrico. Si el anillo fenilo A está monosustituido con (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, nitro o (alquilo de bajo peso molecular)-tio, entonces es preferido que esté sustituido en la posición 5 ó 6, tal como se
20 indica en la fórmula I. Por lo tanto, cuando A es fenilo sustituido por nitro, entonces es preferido que esta sustitución se realice en las posiciones 5 ó 6, por ejemplo 5-nitro-fenilo o 6-nitro-fenilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, el anillo R² descrito anteriormente es un anillo simple o monocíclico (no fusionado). Si R² es un anillo monocíclico, entonces es con preferencia piridina sustituida o sin sustituir. En otra forma de ejecución de la fórmula

25

I, el anillo R² descrito anteriormente es anillo bicíclico, p.ej. está fusionado con un fenilo.

El término "alquilo de bajo peso molecular" usado en esta solicitud incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10, con preferencia de 3 a 9 átomos de carbono, por ejemplo propilo, isopropilo, heptilo y en especial de 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea en este escrito, el término "cicloalquilo" significa un anillo cicloalquilo de 3 a 9 eslabones, con preferencia de 5 a 8 eslabones, p. ej. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término "perfluor-(alquilo de bajo peso molecular)" usado en este escrito indica un grupo alquilo de bajo peso molecular cuyos hidrógenos se han sustituido en todos los casos por flúor. Son grupos perfluor-(alquilo de bajo peso molecular) preferidos el trifluorometilo, pentafluoretilo, heptafluorpropilo, etc.

En el presente escrito, el término "(alquilo de bajo peso molecular)-tio" significa un grupo alquilo de bajo peso molecular, ya definido, unido al resto de la molécula mediante un átomo de azufre de un grupo tio.

El término "(alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo" indica un grupo alquilo ya definido unido al resto de la molécula mediante un átomo de azufre de un grupo sulfonilo.

En el presente escrito, el término "halógeno" se utiliza indistintamente con el término "halo" y, a menos que se indique lo contrario, designa a uno de los cuatro

halógenos, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en este escrito, el término "N-óxido" significa un átomo de oxígeno cargado negativamente que está unido mediante un enlace covalente con un nitrógeno que está cargado positivamente y forma parte de un anillo heteroaromático.

En este escrito, el término "anillo heteroaromático" significa un anillo carbocíclico insaturado de cinco o seis eslabones, en el que uno o varios carbonos se han sustituido por heteroátomos, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. El anillo heteroaromático puede ser un anillo simple o puede ser bicíclico, es decir, un anillo resultante de la fusión de dos anillos.

El anillo heteroaromático definido con R^2 puede ser un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, que tenga de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre y unidos a la amina del grupo amida representado a través de un carbono del anillo. Al menos un heteroátomo es nitrógeno y está adyacente al átomo de carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace. Si existen, los demás heteroátomos pueden ser azufre, oxígeno o nitrógeno. El anillo definido con R^2 puede ser un ciclo simple. Tales anillos heteroaromáticos incluyen por ejemplo el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo. Un anillo heteroaromático preferido es el piridinilo. El anillo definido con R^2 puede ser bicíclico.

63
61

co, es decir, puede estar fusionado con un fenilo en dos de sus carbonos libres del anillo. Son ejemplos de tales anillos el bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzooxazolilo, etcétera. El anillo definido con R^2 está
5 unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amida para formar las amidas de la fórmula I. El átomo de carbono del anillo heteroaromático que está conectado a través del enlace amida para formar el compuesto de la fórmula I no puede contener sustituyente alguno. Si R^2
10 es un anillo heteroaromático de cinco eslabones, sin sustituir o monosustituido, entonces los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno en posición adyacente al carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace y un segundo heteroátomo
15 está en posición adyacente al carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace.

En este escrito $-C(O)OR_3$ significa $-COR_3$, etcétera.

$$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" utilizado en este escrito incluye cualquier sal, ya sea de ácidos inorgánicos, ya sea de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido
25 fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, etcétera. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también a las sales de base farmacéuticamente acepta-

64
62

bles, por ejemplo sales de amina, sales de trialkuilamina, etcétera. Tales sales pueden formarse muy fácilmente con las técnicas estándar, que el experto en la materia ya conoce.

5 Son también parte de la presente invención los "profármacos" de los compuestos de la fórmula I. "Profármaco" significa un precursor metabólico de un fármaco que, después de la administración al paciente, se descompone en el fármaco y en productos secundarios aceptables. Los compuestos de esta invención pueden fabricarse en forma de cualquier "profármaco" convencional. Un "profármaco" especial de esta invención son los N-óxidos descritos anteriormente. En general, cualquier compuesto individual de esta invención puede obtenerse en forma de
10 "profármaco".
15

 Durante el curso de las reacciones presentadas seguidamente en el esquema de reacción y en la discusión, los diversos grupos funciones, por ejemplo el ácido carboxílico libre o los grupos hidroxilo, pueden estar protegidos con grupos protectores éster o éter, hidrolizables de modo convencional. Tal como se utiliza en este escrito, el término "grupos protectores éster o éter, hidrolizables de modo convencional" indican cualquier éster o éter empleado de modo convencional para proteger ácidos
20 carboxílicos o alcoholes, que pueden hidrolizarse para rendir de nuevo el grupo carboxilo e hidroxilo, respectivamente. Son ejemplos de grupos éster útiles para estos propósitos aquellos en los que las porciones acilo
25

65
63

derivan de un ácido alcanoico de bajo peso molecular, de un ácido aril-alcanoico de bajo peso molecular o de un ácido (alcano de bajo peso molecular)-dicarboxílico. Entre los ácidos activados que pueden utilizarse para formar dichos grupos están los anhídridos de ácido, los haluros de ácido, con preferencia los cloruros de ácido y los bromuros de ácido derivados de ácidos aril-alcanoicos o alcanoicos de bajo peso molecular. Son ejemplos de anhídridos los anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos, por ejemplo el anhídrido acético, el anhídrido benzoico y los anhídridos de ácidos (alcano de bajo peso molecular)-dicarboxílicos, p.ej. anhídrido succínico y también los cloroformiatos, siendo preferidos p.ej. el tricloro-, y el etilcloroformiato. Un grupo protector éter idóneo para alcoholes son por ejemplo los éteres de tetrahidropiraniilo, tal como el 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piraniil-éter. Otros éteres son los aroilmetiléteres, tales como el éter bencílico, benzhidrílico o tritílico o los éteres de α -(alcoxi de bajo peso molecular)-(alquilo de bajo peso molecular), por ejemplo el metoximetiléter o el aliléter o alquil-sililéter, p.ej. el trimetilsililéter.

De igual manera, el término "grupo protector de amino" significa cualquier grupo protector de amino convencional que pueda eliminarse para dejar libre otra vez al grupo amino. Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores convencionales del grupo amino utilizados en la síntesis de péptidos. Son preferidos en

64

especial los grupos protectores de amino que pueden eliminarse en condiciones ligeramente ácidas, a un pH entre 2 y 3. Son grupos protectores de amino especialmente preferidos el carbamato de t-butilo (BOC), el carbamato de bencilo (CBZ) y el carbamato de 9-fluorenilmetilo (FMOC).

En un compuesto preferido de la fórmula I, R^1 es un cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular (fórmula AB). Tal como se describe en la fórmula AB, R^2 puede ser un anillo monocíclico (fórmula A) o puede ser un anillo bicíclico por fusión con un fenilo (fórmula B). En los compuestos de la fórmula A es preferido en especial que R^2 sea una piridina sustituida o sin sustituir. También

es preferido que R^1 sea ciclohexilo. El fenilo A está con preferencia sin sustituir.

En un compuesto preferido de la fórmula I, R^1 es ciclohexilo y R^2 es un anillo monocíclico (fórmula A-1).

5 En los compuestos de la fórmula A-1 es preferido que el fenilo A esté sin sustituir. Es preferido en especial que R^2 sea piridina sustituida o sin sustituir.

10 En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es piridina sin sustituir y en otra, R^2 es piridina monosustituida. El sustituyente es con preferencia halógeno, por ejemplo bromo, flúor o cloro, o alquilo de bajo peso molecular, p.ej. metilo.

15 En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es pirimidina monosustituida. El sustituyente es con preferencia alquilo de bajo peso molecular, p.ej. metilo, mientras que el fenilo A está sin sustituir. R^2 puede ser además una pirimidina de la fórmula A-1 sin sustituir. El fenilo A está con preferencia sin sustituir o sustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en la posición 4 ó 7.

20 En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es tiazol sin sustituir. En tales compuestos preferidos, A es un fenilo sin sustituir o sustituido por cloro en las posiciones 5 y 6, o sustituido por nitro en las posiciones 5 ó 6, o sustituido por halógeno o por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las posiciones 4 ó 7.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es un tiazol monosustituido. El sustituyente es con prefe-

68
66

rencia halogeno y A es un fenilo sin sustituir o sustituido por cloro en las posiciones 5 y 6, o sustituido por nitro en las posiciones 5 o 6 o sustituido por halogeno (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las
5 posiciones 4 o 7

En una forma de ejecucion de la formula A-1, R² es pirazina sin sustituir A es con preferencia fenilo sin sustituir o sustituido por halógeno o por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las posiciones 4 o 7

10 En una forma de ejecucion de la formula A-1 en la que R¹ es ciclohexilo y R² es un anillo monociclico, R² es un imidazol sin sustituir y fenilo y A es con preferencia fenilo sin sustituir

En otra forma de ejecucion de la formula I o de la
15 formula A, el fenilo A esta sin sustituir, R² es un anillo monociclico y es preferible que R² sea un tiazol sustituido o sin sustituir (formula A-2) En algunos compuestos de la formula A-2, R¹ es ciclopentilo, en otros, R¹ es cicloheptilo y en otros, R¹ es ciclooctilo

20 En un compuesto preferido de la formula I, R² es un anillo heteroaromatico biciclico por fusion de un fenilo sobre dos atomos de carbono del anillo y R¹ es ciclohexilo (formula B-1) En los compuestos de la formula B-1, es preferido que el fenilo A este sin sustituir Tambien
25 es preferido que R² sea benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol o quinolina, todos ellos con preferencia sin sustituir

En una forma preferible de ejecucion de la presente

invención, A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que puede estar sustituido por flúor, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o (alquilo de bajo peso molecular)-tio en la posición 4 ó 7, o por cloro en la posición 5 ó 6 o bien en la posición 5 y 6, o por cromo o nitro en la posición 5 ó 6. En otra forma preferible de ejecución, A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que puede estar mono- o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o nitro. Es más preferido que A sea fenilo sin sustituir o fenilo monosustituido por halógeno, con preferencia por flúor.

En una forma preferible de ejecución de la presente invención, R^1 es cicloalquilo que tiene de 3 a 9, con preferencia de 5 a 8 átomos de carbono. Los restos R^1 más preferidos son el ciclopentilo y el ciclohexilo.

En una forma de ejecución preferida de la presente invención, R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono de anillo con el grupo amino representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es el nitrógeno que ocupa una posición adyacente al átomo de carbono del anillo a través del cual tiene lugar el enlace, dicho anillo es un anillo monocíclico o está fusionado con un fenilo mediante dos de sus átomos de carbono de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo

70
68

de carbono que no ocupa una posición adyacente con respecto al átomo de carbono, sobre el que tiene lugar el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular. En otra forma de ejecución preferida, R^2 es un anillo heteroaromático elegido entre tiazolilo, quinolinilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno, con preferencia cloro o bromo, o por alquilo de bajo peso molecular, con preferencia metilo. Los restos R^2 que son anillos heteroaromáticos más preferidos se elige entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno, con preferencia bromo o cloro, o alquilo de bajo peso molecular, con preferencia metilo. El resto R^2 más preferido es un anillo heteroaromático sin sustituir, elegido entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo o un anillo heteroaromático monosustituido, elegido entre tiazolilo sustituido por cloro o piridilo sustituido por cloro, bromo o alquilo de bajo peso molecular, con preferencia por metilo.

Los compuestos preferidos con arreglo a la presente invención se eligen entre:

- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
- 10 5-cloro-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
- 4-metil-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
- 5-metil-piridin-2-il-propionamida,
- 15 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piri-
- midin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-
- isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-
- 20 isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-
- 1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
- tiazol-2-il-propionamida,
- 25 (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
- tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

72
70

- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 10 (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 20 (S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

73
21

- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 5 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 10 (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 15 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 20 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

74
72

- 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
5 (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida,
10 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida y
15 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida.

Los compuestos más preferidos con arreglo a la presente invención se eligen entre:

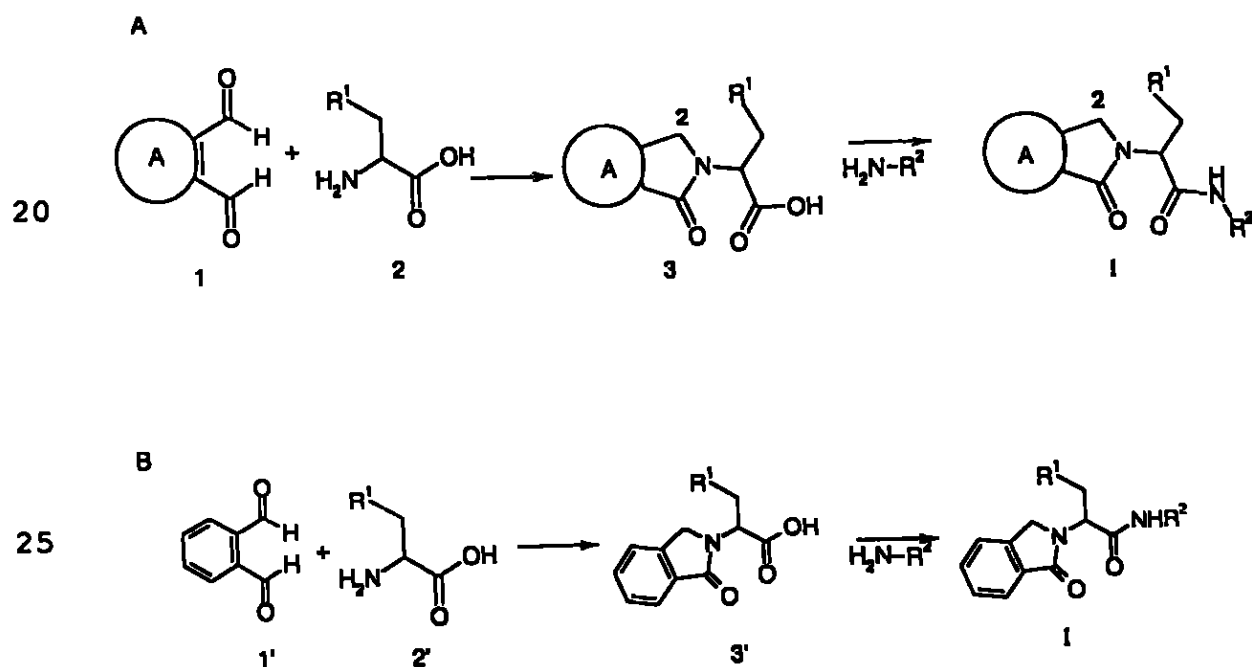
- 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
20 N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,
25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
 5 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida y
 (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
 10 dihidro-isoindol-2-il)-propionamida.

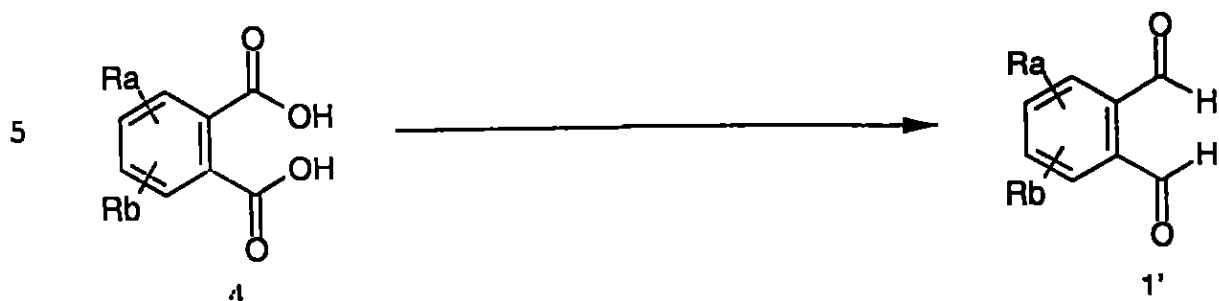
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los esquemas de reacción siguientes, en los que el fenilo A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos para la fórmula I.

15 Esquemas de reacción

Esquema 1



Esquema 2

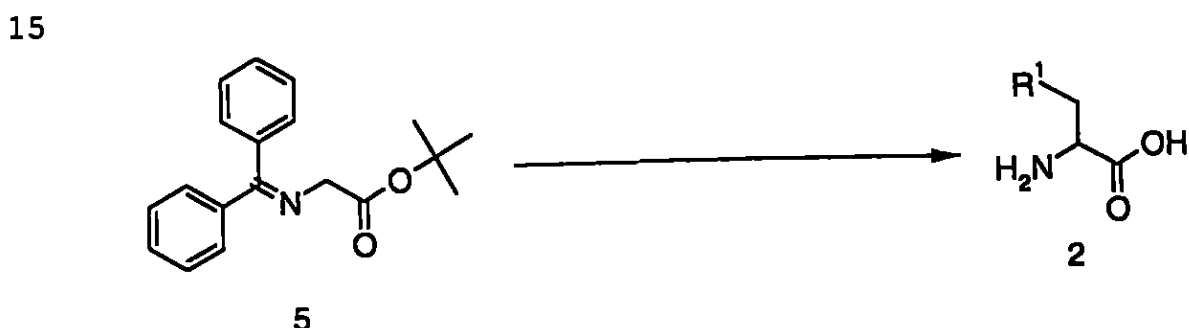


Ra = halógeno, Rb = H o halógeno

10 Ra = nitro, Rb = H

Ra = (alquilo de bajo peso molecular)-tio, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, Rb = H

Esquema 3



20

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse por reacción de ortofenilendialdehído sustituido 1 o 1' con un derivado de aminoácido 2 ó 2' en un disolvente idóneo, por ejemplo acetonitrilo, para obtener el derivado de ácido carboxílico 3 ó 3'. Los compuestos 3 ó 3' pueden reaccionar seguidamente con una amina heteroaromática H₂N-R² idónea en condiciones de reacción convencionales para formar el enlace amida, obteniéndose los

25

77
75

compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I, en la que el fenilo A está sustituido por halógeno (obtenido a partir de un ácido halogenoftálico) o nitro se obtiene del modo escrito en el esquema 2 anterior en el que "4" es un ácido ftálico sustituido idóneo, comercial. Los ortofenilen-dialdehídos sustituidos 1 o 1' pueden obtenerse por reducción de ácidos ftálicos "4" que pasan a los productos intermedios diol que se oxidan para dar el compuesto 1'.

10 Los compuestos de la fórmula I en los que el fenilo A está sustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo pueden obtenerse partiendo de un ácido ftálico "4" en el que Ra es flúor y Rh es hidrógeno a través de un método de varias etapas:

15 a) conversión con ácido sulfúrico en metanol para obtener el correspondiente éster de dimetilo,

b) desplazamiento neucleófilo del flúor con tiometóxido sódico en un disolvente idóneo, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, obteniéndose el compuesto "4" en el
20 que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio,

c) reducción del ácido ftálico 4 resultante, en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio, para formar dioles que se oxidan obteniéndose el correspondiente ortofenilen-dialdehído 1 en el que Ra es (alquilo
25 de bajo peso molecular)-tio,

d) reacción del ortofenilen-dialdehído 1 en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio con un aminoácido 2 en acetonitrilo a reflujo, obteniéndose una mez-

78
76

cia de isómeros de ácido (alquilo de bajo peso molecular)-tio-carboxílico 3 y

e) reacción con H_2N-R^2 obteniéndose los compuestos de la fórmula I en la que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio.

Los compuestos de la fórmula I en los que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo y Rb es hidrógeno pueden obtenerse por oxidación en primer lugar de los isómeros de alquilo de bajo peso molecular de la etapa (d) anterior con peróxido de hidrógeno para formar el ácido (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo-carboxílico de la fórmula 3 (Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, Rb es hidrógeno) y después por reacción del ácido carboxílico resultante de la fórmula 3 con H_2N-R^2 , obteniéndose el compuesto de la fórmula I en la que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo.

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es cicloalquilo C_3-C_9 o alquilo C_2-C_4 (en forma R, S o racémica) se obtienen del modo descrito antes, en los que los compuestos "2" y "2'" con aminoácidos idóneos comerciales. El aminoácido 2 ó 2' puede obtenerse también con arreglo al esquema 3 a partir del compuesto "5". El compuesto 5 se obtiene con arreglo a un método de la bibliografía técnica (ver O'Donnell, M.J., Polt, R.L., "J. Org. Chem.", 1982, 47, 2663-2666) y puede reaccionar en condiciones básicas con un haluro de alquilo idóneo que esté sustituido por el R^1 deseado, obteniéndose después de una hidrólisis ácida cualquier aminoácido "2". El re-

activo haluro de alquilo puede obtenerse comercialmente aplicando métodos de síntesis convencionales.

Los compuestos de la fórmula I en la que R^2 tiene el significado definido para la fórmula I pueden obtenerse por reacción de la amina heteroaromática deseada (compuesto comercial o accesible a través de métodos convencionales) para formar los derivados de ácidos carboxílicos 3 o 3' en condiciones convencionales de reacción de una amina con un ácido. El N-óxido de amina heteroaromática (por ejemplo el N-óxido de la 2-aminopiridina) puede reaccionar con el compuesto 3 ó 3' o bien el compuesto correspondiente de la fórmula I puede oxidarse en un anillo R^2 sin sustituir mediante métodos conocidos para obtener el N-óxido.

Si se desea obtener el isómero R o S del compuesto de la fórmula I, este compuesto puede separarse en estos isómeros por métodos físicos o químicos convencionales. Un método físico de separación consiste en la resolución de los pares enantioméricos de los compuestos de la fórmula I utilizando un aparato de cromatografía líquida de alta eficacia equipado con una columna cromatográfica cargada con un relleno de agente quirál. Entre los métodos químicos preferidos se contempla la reacción del ácido carboxílico intermedio 3 ó 3 con una base ópticamente activa. Puede utilizarse cualquier base ópticamente activa convencional para llevar a cabo esta resolución. Entre las bases ópticamente activas preferidas se encuentran las bases amina ópticamente activas, por

ejemplo la alfa-metilbencilamina, la quinina, la deshidroabietilamina y la alfa-metilnaftilamina. Para efectuar esta reacción se puede recurrir a cualquier técnica convencional destinada a la resolución (separación) de
5 ácidos orgánicos con bases amina orgánica ópticamente activas.

En la etapa de la resolución, el compuesto 3 ó 3' se hace reaccionar con la base ópticamente activa en un disolvente orgánico inerte para obtener sales de la amina ópticamente activa con ambos isómeros, R y S, de los
10 compuestos 3 y 3'. En la formación de estas sales no son críticas las temperaturas ni la presión y la formación de la sal puede realizarse a temperatura ambiente y presión atmosférica. Las sales R y S pueden separarse por
15 cualquier medio convencional, por ejemplo la cristalización fraccionada. Después de la cristalización se efectúa una hidrólisis ácida de cada una de las sales para obtener los compuestos 3 y 3' respectivos de configuración R y S. Entre los ácidos preferidos están los ácidos
20 acuosos diluidos, p.ej. ácidos acuosos entre 0,001 N y 2 N, por ejemplo el ácido sulfúrico acuoso y el ácido clorhídrico acuoso. La configuración del compuesto 3 ó 3' que se obtiene por este método de resolución se arrastra a través de todo el esquema de reacción para
25 obtener el isómero R o S de la fórmula I o II. La separación de los isómeros R y S puede lograrse por hidrólisis enzimática de ésteres de cualquier derivado éster de alquilo de bajo peso molecular de los compuestos 3 y 3'

(ver por ejemplo Ahmar, M., Girard, C., Bloch, R., "Tetrahedron Lett.", 1989, 7053), que permite obtener el ácido quiral y el éster quiral correspondientes. El éster y el ácido pueden separarse por cualquier método
5 convencional de separación de un ácido y un éster. Otro método preferido de resolución de racematos de los compuestos 3 y 3' consiste en la formación de ésteres o amidas diastereoisómeros. Estos ésteres o amidas diastereoisómeros pueden obtenerse por reacción de los ácidos
10 carboxílicos 3 y 3' con un alcohol quiral o con una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cualquier método convencional de reacción de un ácido carboxílico con un alcohol o con una amina. Los diastereoisómeros correspondientes de los derivados de los
15 ácidos carboxílicos 3 y 3' pueden separarse seguidamente por métodos convencionales de separación, por ejemplo cromatografía HPLC. Los ésteres o las amidas diastereoisómeros puros resultantes pueden hidrolizarse seguidamente, obteniéndose los isómeros R o S puros correspondientes.
20 La reacción de hidrólisis puede efectuarse por métodos convencionales ya conocidos que permitan hidrolizar un éster o una amida sin racemización.

Basándose en su capacidad de activación de la glucocinasa, los compuestos de la fórmula I anterior pueden
25 utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la diabetes del tipo II. Por tanto, tal como se ha dicho anteriormente, son también objeto de la presente invención los medicamentos que contienen un compuesto de la

fórmula I, un procedimiento para la fabricación de tales medicamentos, dicho procedimiento consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas más a
5 una forma de administración galénica, p.ej. por combinación de un compuesto de la fórmula I con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas lacadas, grageas, cápsulas de gelatina dura o
10 blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo utilizando supositorios; de forma local o percutánea, por ejemplo mediante ungüentos, cremas, geles o
15 soluciones; o por vía parenteral, p.ej. intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdermal, utilizando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo por vía sublingual o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de un espray
20 (pulverizador). Para la fabricación de tabletas, tabletas lacadas, grageas o cápsulas de gelatina dura se mezclan los compuestos de la presente invención con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. Son ejemplos de tales excipientes para tabletas,
25 grageas o cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y los derivados de los anteriores, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Son excipientes idóneos para usar en cápsulas de gelatina blanda por ejemplo los

aceites vegetales, las ceras, grasas, los polioles líquidos y semisólidos, etc.; sin embargo, atendiendo a la naturaleza de los principios activos puede ocurrir por ejemplo que no se necesite excipiente alguno para las

5 cápsulas de gelatina blanda. Para la fabricar soluciones y jarabes, los excipientes podrán ser por ejemplo el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Para las soluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse son por ejemplo el agua, alcoholes,

10 polioles, glicerina y aceites vegetales. Para los supositorios y para la aplicación local o percutánea, los excipientes pueden incluir por ejemplo los aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles líquidos y semisólidos. Las composiciones farmacéuticas pueden

15 contener además agentes conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, lacas y antioxidantes. Tal como se ha dicho antes, pueden contener además otros principios

20 activos terapéuticos. Es un requisito indispensable de todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de los medicamentos que sean no tóxicos.

Las formas preferidas de administración son la intravenosa, intramuscular y oral, la más preferida es la

25 administración oral. La dosis en las que se administran los compuestos de la fórmula I en cantidades efectivas dependerán de la naturaleza del principio activo en cuestión, de la edad y del estado de salud del paciente

y del modo de aplicación. En general se toman en consideración dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal y día.

La presente invención se comprenderá mejor a través de los ejemplos siguientes que se presentan a título ilustrativo pero en modo alguno para limitar el alcance de la presente invención que se define en las reivindicaciones posteriores.

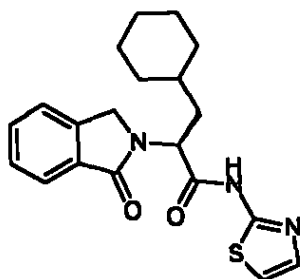
Ejemplos de síntesis

10

Ejemplo 1

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

15



20

Etapa A: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

25

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (5,00 g, 29,2 mmoles) y dicarboxaldehído ftálico (4,21 g, 31,3 mmoles) en

acetonitrilo (120 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se enfría a 0°C. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo (50 ml) para obtener 6,54 g (78 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{17}H_{21}NO_3$ (M^+) = 287,1521; hallado = 287,1521.

Etapas B: (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

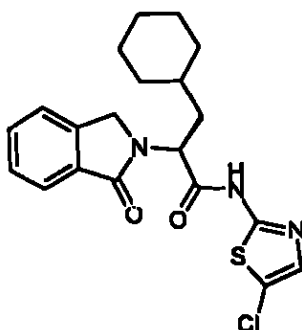
10 A una solución de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 286 mg, 1,0 mmol), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N'-N'-tetrametiluronio (BOP, 500 mg, 1,1 mmoles) y 2-aminotiazol (125 mg, 1,2 mmoles) en cloruro de metileno seco (10 ml) se les añade por goteo a 15 0°C la N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,1 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. A continuación se reparte la mezcla entre agua y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, 20 obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: metanol al 3 % en cloruro de metileno), obteniéndose 325 mg (75 %) de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma ligeramente 25 parda; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ (M^+) 369,1511, hallado 369,1513.

Ejemplo 2

86
84

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



10

Este compuesto se prepara a través de la reacción con BOP del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa A del ejemplo 1; 120 mg, 0,42 mmoles) y clorhidrato del 2-amino-5-clorotiazol (90 mg, 0,51 mmoles) de modo similar al utilizado en la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B), para obtener la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de blanco, con un rendimiento del 59 %; EM-EI-HR m/e calculado para C₂₀H₂₂ClN₃O₂S (M⁺) 403,1121, hallado 403,1124.

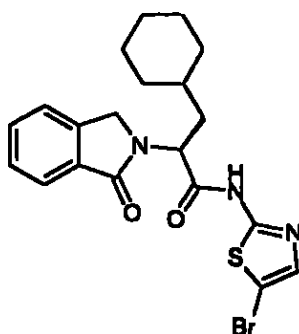
25

Ejemplo 3

(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

87
35

5



10 A una suspensión de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (obte-
nida en el ejemplo 1, 21 mg, 0,06 mmoles) y N-bromosu-
ccinimida (11 mg, 0,06 mmoles) en tetracloruro de carbo-
no anhidro (1,0 ml) se le añade peróxido de benzoílo (1
15 mg, 0,004 mmoles). Se agita la mezcla a 95°C en un tubo
sellado. Después de 1,5 h se añaden N-bromosuccinimida
(2 mg) y peróxido de benzoílo (1 mg) y se continuación
la agitación de la mezcla durante 30 min. Se deja en-
friar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el
20 disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de
etilo y se lava con agua. Se lava el extracto orgánico
con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se
concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por
cromatografía flash (Biotage 12S, eluyente: acetato de
25 etilo al 20 % en hexano), obteniéndose 15 mg (58 %) de
N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihi-
dro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma gris;
EM-EI-HR m/e calculado para C₂₀H₂₃BrN₃O₂S (M⁺) 447,0616,

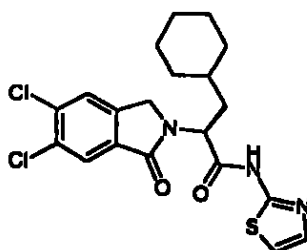
88
96

hallado 447,0623.

Ejemplo 4

(S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-
isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapas A: 4,5-dicloro-1,2-dihidroximetilbenceno

15 A una solución agitada de un complejo borano-tetra-
hidrofurano (45 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofura-
no/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por go-
teo durante un período de 20 minutos y en atmósfera de
nitrógeno una solución de ácido 4,5-dicloroftálico
20 (5,013 g, 21,1 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml). Una
vez finalizada la adición se mantiene la mezcla en agi-
tación a 0°C durante 2,5 h. Se interrumpe la reacción
con la adición de un poco de metanol, hasta que cesa el
desprendimiento de gas. Se mantiene la mezcla en agita-
25 ción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se eli-
mina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en
acetato de etilo, se lava con una solución saturada de
bicarbonato sódico y con una solución de salmuera. Se

seca el extracto orgánico (sulfato sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 4,41 g (100 %) de 4,5-dicloro-1,2-dihidroximetilbenceno en forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_7Cl_2O_2$ ($M^+ - 1$) 205, 5 hallado 205.

Etapa B: 1,2-dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 29,2 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (35 ml) se le añade por goteo a $-78^\circ C$ y en atmósfera de nitrógeno una solución de sulfóxido de dimetilo (4,2 ml, 59,1 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 4,5-dicloro-1,2-dihidroximetilbenceno (2,50 g, 12,1 mmoles) disuelto en 16 ml de una mezcla 15 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a $-78^\circ C$ durante 2 h. Se añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (30 ml, 17,6 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con agua fría 20 (150 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con HCl 1N, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose 2,58 g de 1,2-dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico en forma de sólido amarillo. EM-ES-LR calculado para $C_8H_3O_2$ ($M^+ - 1$) 201, hallado 201.

25 Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 72 horas y en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)-

90
88

α -aminociclohexanopropiónico hidratado (1,05 g, 5,83 mmoles) y dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico (obtenido en la etapa B; 1,25 g, 5,86 mmoles) en acetonitrilo (35 ml). A continuación se enfría la mezcla y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose 1,33 g (64 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido ligeramente pardo; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{17}H_{19}Cl_2NO_3$ (M^+) 355,0742, hallado 355,0747.

Etapa de D: (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

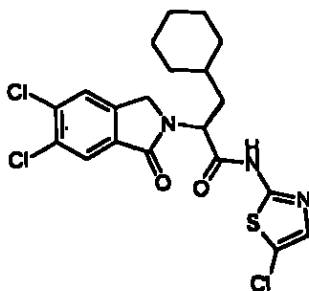
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa C, 248 mg, 0,70 mmoles) y 2-aminotiazol (91 mg, 0,88 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B) se obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma de color crema, en un rendimiento del 35 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ (M^+) 437,0731, hallado 437,0725.

Ejemplo 5

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

91
89

5



10

Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico, (obtenido en el ejemplo 4, etapa C, 250 mg, 0,70 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-clorótiazol (154 mg, 0,88 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), resultando la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de color crema, con un rendimiento del 37 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{20}Cl_3N_3O_2S$ (M^+) 471,0342, hallado 471,0345.

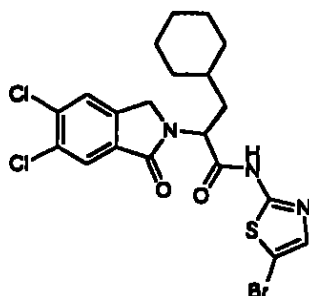
25

Ejemplo 6

(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

92
90

5



10

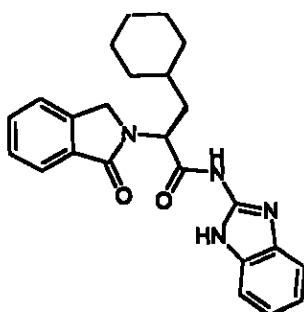
Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 4, etapa C, 248 mg, 0,70 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (154 mg, 0,89 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), resultando la N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de color crema, con un rendimiento del 40 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{20}BrCl_2N_3O_2S$ (M^+) 514,9837, hallado 514,9836.

25

Ejemplo 7

(S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

93
91



5

Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-
10 il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287
mg, 1,0 mmoles) y 2-amino-bencimidazol (119 mg, 1,0 mmo-
les) de modo similar al utilizado para la obtención de
la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9,
15 etapa B), resultando la N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclo-
hexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
propionamida. El producto en bruto se purifica por cro-
matografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dy-
namax SD-1) empleando un gradiente de acetonitrilo al 10
20 % en agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta
llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C₁₈. Se
reúnen las fracciones que contienen producto, se concen-
tra hasta eliminar la mayor parte del acetonitrilo y
después se extrae con acetato de etilo. Se secan los ex-
25 tractos (sulfato sódico) y se concentran con vacío, ob-
teniéndose 240 mg (60 %) de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-
ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiona-
mida en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado

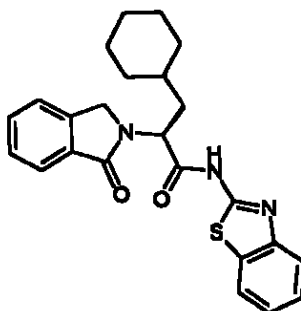
de $C_{24}H_{26}N_4O_2$ (M^+) 402,2056, hallado 402,2056.

Ejemplo 8

(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5

10



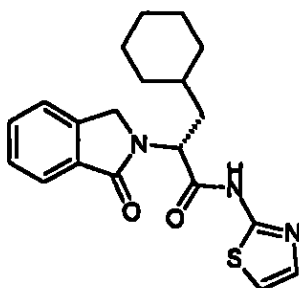
Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 144 mg, 0,5 mmoles) y 2-amino-bencimidazol (81 mg, 0,55 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B), resultando la N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida. El producto en bruto se purifica por cromatografía HPLC en fase inversa (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano), obteniéndose 185 mg (44 %) de N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ (M^+) 419,1667, hallado 419,1661.

95
93

Ejemplo 9

(R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapa A: ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 42 h en atmósfera de nitrógeno una mezcla de clorhidrato del
15 ácido (R)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico (2,69 mg, 15,7 mmoles) y dicarboxaldehído ftálico (2,50 g, 14,6 mmoles) en acetonitrilo (60 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se enfría a 0°C. Se separan los sólidos por filtración y se lavan una vez
20 con acetonitrilo frío, obteniéndose 2,65 g (63 %) de ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de C₁₇H₂₁NO₃ (M⁺) 287,1521, hallado 287,1523.

Etapa B: (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida
25

A una solución de ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 144 mg, 0,5 mmoles), hexafluorofosfato de O-ben-

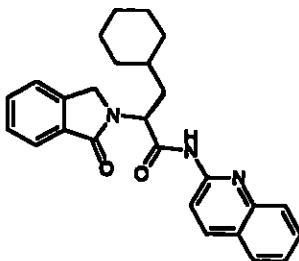
96
94

zotriazol-1-il-N,N-N',N'-tetrametiluronio (BOP, 268 mg, 0,55 mmoles) y 2-aminotiazol (50 mg, 0,5 mmoles) en cloruro de metileno seco (3 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación durante 1 h. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y se lava con agua. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, resultando un residuo en bruto. La cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) rinde 150 mg (81 %) de (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca mate; EM-EI-HR m/e calc. de C₂₀H₂₃N₃O₂S (M⁺) 369,1511, hallado 369,1511.

15 Ejemplo 10

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida

20



25 Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 288 mg, 1,0 mmoles) y 2-aminoquinolina (180 mg, 1,2 mmoles)

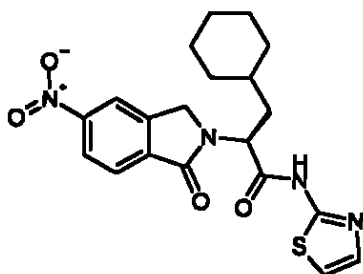
97
as

de modo similar al utilizado para la obtención de la
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, eta-
pa B), resultando la 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-
5 isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida en forma de
sólido blanco, con un rendimiento del 99 %. EM-EI-HR m/e
calculado de $C_{26}H_{27}N_3O_2$ (M^+) 413,2103, hallado 413,2103.

Ejemplo 11

11.1. (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-
10 dro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 11.2.
(S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

15



20

Etapas A: 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno

A una solución agitada de un complejo borano-tetra-
hidrofurano (70 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofura-
25 no/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por go-
teo durante un período de 20 minutos y en atmósfera de
nitrógeno una solución de ácido 4-nitroftálico (7,01 g,
33,2 mmole) en tetrahidrofurano (50 ml). Una vez fina-

98
96

lizada la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0°C durante 3,5 h. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y después se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con la adición de metanol y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y con una solución de salmuera. Se seca el extracto orgánico (sulfato sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 5,61 g (92 %) de 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno en forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_8NO_4$ (M^+-1) 182, hallado 182.

Etapas B: 4-nitro-orto-fenileno-1,2-dicarboxaldehído

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (4,90 ml, 55,0 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (60 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno una solución de sulfóxido de dimetilo (8,20 ml, 115 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno (3,99 g, 21,8 mmoles) disuelto en 20 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 3 h. Se añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (60 ml, 426 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con agua fría (300 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan

99
97

los extractos con HCl 1N, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el 4-nitro-orto-fenilen-1,2-dicarboxaldehído en bruto que se purifica seguidamente por cromatografía flash (Biotage 40 M, eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano), obteniéndose 2,5 g (64 %) de 4-nitro-1,2-dicarboxaldehído, cuya pureza se estima es del 40 % según análisis RMN. EM-ES-LR calculado para $C_8H_4NO_4$ ($M^+ -1$) 178, hallado 178.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,708 g, 3,93 mmoles) y dicarboxaldehído 4-nitroftálico (obtenido en la etapa B; 2,02 g, 3,95 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se añade en porciones durante 2 horas una cantidad adicional de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,775 g, 4,30 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose un sólido de color crema (0,511 g) que consta de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con el regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en proporción 1:2,7. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se recristaliza el residuo en acetonitrilo, obteniéndose una segunda recogida

120
93

de producto (1,01 g) que parece tener más concentración de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico. La mezcla tiene un EM-ES-LR calculado de $C_{17}H_{19}N_2O_5$ (M^+ -1) 331, hallado 331.

5 Etapa de D: (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

10 Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla de regio-isómeros aprox. 1:1, obtenida en la etapa C, 301 mg, 0,91 mmoles) y 2-aminotiazol (116 mg, 1,12 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía (Biota-ge 40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 131 mg de la 3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}N_4O_4S$ (M^+) 414,1362, hallado 414,1362; y 121 mg del regio-isómero 3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; FM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}N_4O_4S$ (M^+) 414,1362, hallado 414,1368.

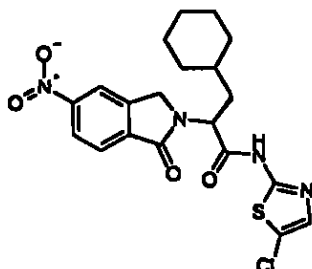
25 Ejemplo 12

12.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y

12.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-ni-

tro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
 10 (5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
 (mezcla aprox. 1:1 de los regio-isómeros 5 y 6, obtenida
 en la etapa C; 307 mg, 0,92 mmoles) y clorhidrato de 2-
 amino-5-clorotiazol (360 mg, 2,04 mmoles) de modo simi-
 lar a la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
 15 dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (ver
 ejemplo 1, etapa B) y purificando por cromatografía
 flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 25 %
 en hexano), se obtienen 134 mg de la (S)-N-(5-cloro-tia-
 20 indol-2-il)-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de
 $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$ (M^+) 448,0972, hallado 448,0970; y 111 mg
 del regio-isómero (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohe-
 xil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propio-
 namida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$ (M^+)
 25 448,0972, hallado 448,0972.

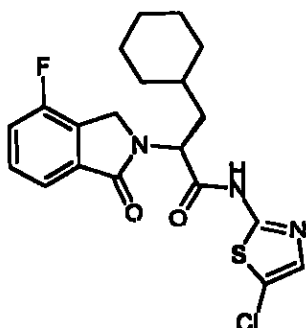
Ejemplo 13

13.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-
 (4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y

102

13.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



10

Etapa A: 3-fluor-1,2-di-(hidroximetil)-benceno

A una solución agitada de un complejo borano-tetra-
hidrofurano (50 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofura-
15 no/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por go-
teo durante un periodo de 15 minutos y en atmósfera de
argón una solución de ácido 3-fluorftálico (4,51 g, 24,0
mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Una vez finalizada
la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0°C du-
20 rante 2 h. Se deja calentar la mezcla a temperatura am-
biente y después se mantiene en ebullición a reflujo du-
rante 20 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura am-
biente y se interrumpe la reacción con la adición de me-
tanol (30 ml) y se concentra con vacío. Se recoge el re-
25 siduo en acetato de etilo (150 ml), se lava con una so-
lución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la capa
acuosa con acetato de etilo (2 veces con 125 ml cada
vez), se reúnen los extractos y se lavan con una solu-

ción de salmuera. Se seca el extracto orgánico (sulfato sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 3,73 g (99 %) de 3-fluor-1,2-di(hidroximetil)-benceno en forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_8FO_2$ (M⁺-1) 155, hallado 155.

Etapa B: dicarboxaldehído 3-fluorftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,80 ml, 31,5 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (35 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno una solución de sulfóxido de dimetilo (4,6 ml, 64,7 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml). Se agita la solución durante 30 minutos y después se le añade por goteo una solución de 3-fluor-1,2-di-hidroximetilbenceno (2,00 g, 12,8 mmoles) disuelto en 20 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 2,5 h. Se añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (35 ml, 248,6 mmoles), se agita la mezcla a -78°C durante 30 minutos y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la mezcla con agua fría (200 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con HCl 1N, se secan (sulfato sódico) y se concentran, obteniéndose dicarboxaldehído 3-fluorftálico en bruto que no se purifica más. EM-ES-LR calculado para $C_8H_4FO_2$ (M⁺ -1) 151, hallado 151.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de

124
102

argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,565 g, 3,14 mmoles) y dicarboxaldehído 3-fluorftálico (obtenido en la etapa B; 1,60 g, 3,16 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se añade en porciones durante un período de 7 horas una cantidad adicional de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,437 g, 2,43 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 72 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se guarda en un frigorífico durante 1 h. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose un sólido blanco (1,39 g, 77 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con su regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en una proporción aprox. de 1:1; EM-ES-LR m/e calc. del $C_{17}H_{19}FNO_3$ (M^+ -1) 304, hallado 304.

Etapa D: (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

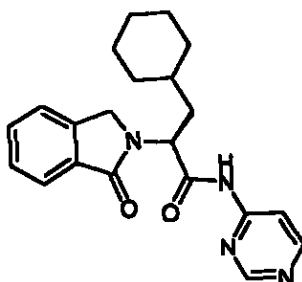
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en la etapa C, 501 mg, 1,64 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (643 mg, 3,64 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-

205
103

propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía HPLC en fase normal (Waters Prep. 500, cargado sobre la columna con cloruro de metileno, eluyente: 20 % acetato de etilo/hexano), se obtienen 194 mg de la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2S$ (M^+) 421,1024, hallado 421,1024; y 173 mg del regio-isómero (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2S$ (M^+) 421,1027, hallado 421,1031.

Ejemplo 14

3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida



Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 4-amino-pirimidina (108 mg, 1,14 mmoles) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

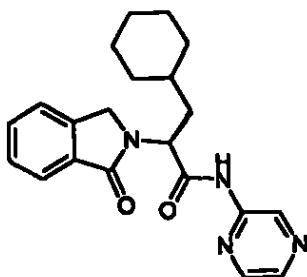
206
104

(descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 271 mg (74 %) de 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 364,1899, hallado 364,1893.

Ejemplo 15

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-4-il-propionamida

15



Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-amino-pirazina (95 mg; 1,00 mmol) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 350 mg (96 %) de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, en forma de es-

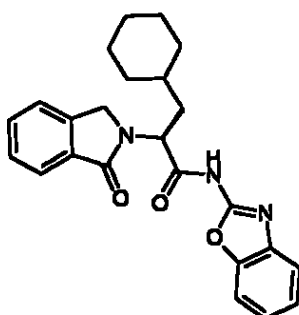
105

puma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 364,1899, hallado 364,1908.

Ejemplo 16

(S)-N-benzooxazol-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

10



15

20

25

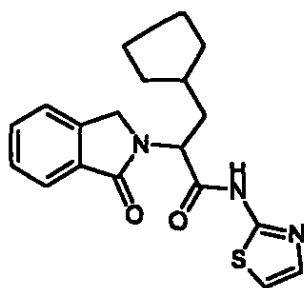
Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 144 mg, 0,50 mmol) y 2-amino-benzooxazol (67 mg, 0,50 mmoles) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 161 mg (96 %) de (S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{24}H_{25}N_3O_3$ (M^+) 403,1896, hallado 403,1895.

Ejemplo 17

3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

108
106

5



Etapa A: ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

10 Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas una mezcla de ácido 2-amino-3-ciclopentil-propiónico (0,800 g, 5,09 mmoles) y dicarboxaldehído ftálico (0,684 g, 5,10 mmoles) en acetonitrilo (30 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo (5 ml), obteniéndose 1,16 g (83 %) del ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{16}H_{19}NO_3$ (M^+) 273,1365, hallado 273,1374.

20 Etapa B: 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

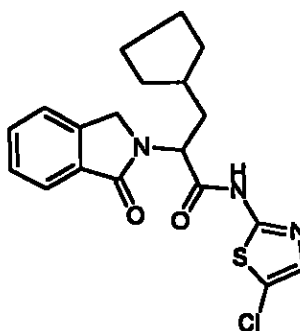
Por reacción de BOP con ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 273 mg, 1,00 mmol) y 2-aminotiazol (100 mg, 1,00 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B), después de cromatografía flash

(gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 40 % en hexano) se obtienen 132 mg (37 %) de la 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de sólido blanco; EM-ES-HR m/e calculado de $C_{19}H_{21}N_3O_2SNa$ ($M^+ + Na^+$) 378,1247, hallado 378,1250.

Ejemplo 18

N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

10



15

Por reacción de BOP con ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A del ejemplo 1, 277 mg, 1,01 mmol) y clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (397 mg, 2,30 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano) se obtienen 290 mg (74 %) de la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido ligeramente amarillo; EM-EI-HR m/e cal-

25

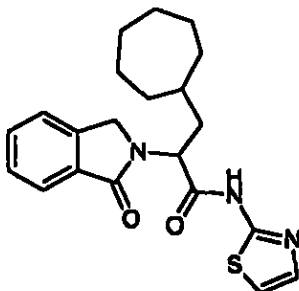
107
109

culado de $C_{19}H_{21}N_3O_2S$ (M^+) 389,0965, hallado 389,0966.

Ejemplo 19

3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapas A: cicloheptanometanol

A una solución agitada de un complejo de borano-tetrahidrofurano (95 ml de una solución 1,5 M en tetrahi-
15 drofurano/éter) se le añade a 0°C en atmósfera de argón
ácido cicloheptanocarboxílico (10,05 g, 69,3 mmoles) en
30 ml de tetrahidrofurano. Pasadas 2 h se interrumpe la
reacción por adición cuidadosa de metanol y se concentra
la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en acetato de
20 etilo y se lava sucesivamente con HCl 1 N, solución sa-
turada de bicarbonato sódico y de salmuera. Se seca la
capa orgánica (sulfato sódico), se filtra y se concentra
con vacío, obteniéndose 9,19 g (100 %) de cicloheptano-
metanol en forma de aceite incoloro.

25 **Etapas B: yoduro de cicloheptilmetilo**

A una solución agitada de trifenilfosfina (24,59 g,
92,8 mmoles) e imidazol (6,40 g, 93,1 mmoles) en cloruro
de metileno (100 ml) enfriada a 0°C se le añade yodo

11
101

(23,52 g, 92,7 mmoles) en porciones durante un período de 10 minutos. Se añade una solución de cicloheptanometanol (9,14 g, 71,3 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) durante un período de 5 minutos. Se retira el baño de enfriamiento, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra y se concentra con vacío. Se cromatografía el producto en bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 15,35 g (93 %) de yoduro de cicloheptilmetilo en forma de aceite.

Etapas C: 2-(benzhidriliten-amino)-3-cicloheptilpropionato de tert-butilo

15 A una solución agitada de (benzhidriliten-amino)-acetato de tert-butilo (2,56 mg, 8,68 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de argón una solución de diisopropilamida de litio (10,0 ml, solución 1,5 M en ciclohexano). Pasados 30 minutos se añade por goteo una solución de yoduro de cicloheptilmetilo (obtenida en la etapa B, 3,48 g, 14,6 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de cloruro amónico (100 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el producto en bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 15,35 g (93 %) de yoduro de cicloheptilmetilo en forma de aceite.

112
110

tografía el producto en bruto (Biotage 40 M, eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexano), obteniéndose 2,56 g (73 %) de 2-(benzhidrilen-amino)-3-cicloheptil-propionato de tert-butilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

Etapas D: ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico

A una solución de 2-(benzhidrilen-amino)-3-cicloheptil-propionato de tert-butilo (1,34 g, 3,31 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade una solución 10 N de HCl (15 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Pasadas 15 h se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se traslada a un embudo de decantación y se lava con acetato de etilo. Seguidamente se neutraliza la capa acuosa con una solución concentrada de hidróxido amónico, se filtra el sólido blanco y se seca con aire, obteniéndose 329 mg del ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico.

Etapas E: ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se calienta a reflujo durante 18 h una solución de dicarboxialdehído ftálico (248 mg, 1,80 mmoles) y ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico (318 mg, 1,72 mmoles) en acetonitrilo. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se guarda en frigorífico durante 3 h. Se filtra el sólido, se enjuaga con acetonitrilo frío y se seca con aire, obteniéndose 424 mg (82 %) de ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido de color crema; EM-EI-HR m/e

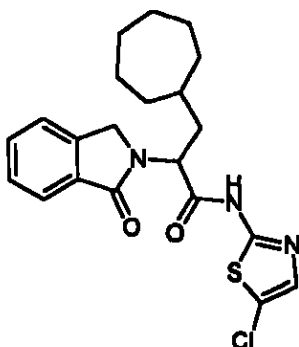
calculado de $C_{18}H_{23}NO_3$ (M^+) 301,1678, hallado 301,1668.

Etapa F: 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa E, 173 mg, 0,58 mmol) y 2-aminotiazol (97 mg, 0,94 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano) se obtienen 217 mg (99 %) de la 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ (M^+) 383,1667, hallado 383,1660.

Ejemplo 20

N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

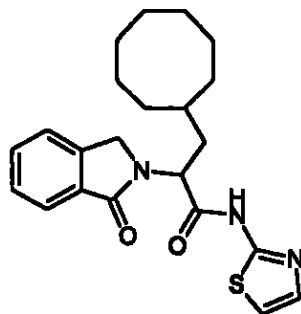


Este compuesto se prepara a través de la reacción

con BOP del ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa E; 177 mg, 0,59 mmoles) y clorhidrato del 2-amino-5-clorotiazol (168 mg, 0,95 mmoles) de modo similar al utilizado en la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biota-ge 4UM, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano), para obtener 99 mg (40 %) de la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pro-
pionamida en forma de espuma blanca mate; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2S$ (M^+) 417,1278, hallado 417,1289.

Ejemplo 21

3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Etapa A: yoduro de ciclooctilmetilo

A una solución agitada de ciclooctilmetanol (5,00 g, 35,2 mmoles) y yodo (8,93 g, 35,2 mmoles) en cloruro de metileno seco (100 ml) se le añade en porciones a tem-

125
113

peratura ambiente durante un período de 10 minutos tri-
fenilfosfina (9,23 g, 35,2 mmoles). Pasada 1 hora se di-
luye la mezcla con cloruro de metileno, se lava con agua
y con una solución saturada de bisulfito sódico, se seca
5 la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra y se
concentra con vacío. Se cromatografía el producto en
bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 5,35 g (60 %) de
yoduro de ciclooctilmetilo en forma de aceite.

Etapa B: 2-(benzhidrilen-amino)-3-ciclooctil-pro-
10 pionato de tert-butilo

A una solución agitada de (benzhidrilen-amino)-
acetato de tert-butilo (3,00 mg, 10,1 mmoles) en 60 ml
de tetrahidrofurano se le añade por goteo a -78°C en at-
mósfera de argón una solución de diisopropilamida de li-
15 tio (11,5 ml, solución 1,5 M en ciclohexano). Pasados 30
minutos se añade por goteo con una jeringuilla una so-
lución de yoduro de ciclooctilmetilo (obtenida en la
etapa A, 3,83 g, 15,2 mmoles), se deja que la mezcla se
caliente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h.
20 Se interrumpe la reacción por adición de una solución
saturada de bicarbonato sódico y se elimina la mayor
parte del tetrahidrofurano con vacío. Se diluye la mez-
cla con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se
reúnen los extractos, se secan (sulfato sódico), se fil-
25 tran y se concentran con vacío. Se cromatografía el pro-
ducto en bruto (eluyente: acetato de etilo al 4 % en he-
xano), obteniéndose 3,34 g (79 %) de 2-(benzhidrilen-
amino)-3-ciclooctil-propionato de tert-butilo en forma

116
114

de aceite de color amarillo pálido.

Etapa C: ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico

A una solución de 2-(benzhidrilen-amino)-3-ciclooctil-propionato de tert-butilo (2,00 g) en metanol (15 ml) se le añade una solución 10 N de HCl (30 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Pasadas 20 h se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de agua, se traslada a un embudo de decantación y se lava con acetato de etilo. Seguidamente se neutraliza la capa acuosa con una solución de hidróxido sódico 10 N y se sigue enfriando a 0°C. Se filtra el sólido blanco y se seca con aire, obteniéndose 590 mg del ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico.

Etapa D: ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se calienta a reflujo durante 3 h una solución de dicarboxialdehído ftálico (349 mg, 2,60 mmoles) y ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico (500 mg, 2,51 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se filtra la mezcla en caliente para eliminar el material insoluble y después se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se sigue enfriando hasta 0°C. Se filtra el sólido, se enjuaga con acetonitrilo frío y se seca con aire, obteniéndose 480 mg (62 %) de ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{19}H_{25}NO_3$ (M^+) 315,1834, hallado 315,1840.

Etapa E: 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

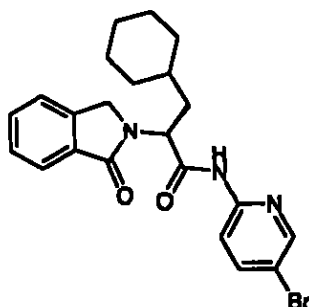
115

dol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa D, 200 mg, 0,65 mmol) y 2-aminotiazol (70 mg, 0,70 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B), después de cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 226 mg (88 %) de la 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{27}N_3O_2S$ (M^+) 397,1824, hallado 397,1825.

Ejemplo 22

(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida



Este compuesto se prepara por reacción del BOP con ácido (S)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa A del ejemplo 1; 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-bromopiridina (173 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al utilizado en la ob-

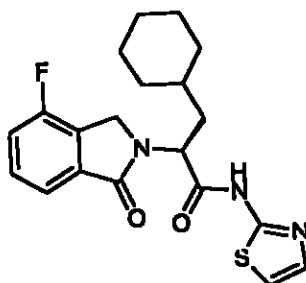
118
116

lención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-iso-
indol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el
ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de
sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de
5 etilo al 30 % en hexano), obteniéndose 243 mg (55 %) de
la (S)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-
1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de es-
puma blanca; EM-El-HR m/e calculado para $C_{22}H_{24}BrN_3O_2$
(M^+) 441,1052, hallado 441,1036.

10 Ejemplo 23

23.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 23.2.
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

15



20

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-iso-
25 indol-2-il)-propiónico (499 mg, 1,63 mmoles, en forma de
mezcla 1:1 de ambos regio-isómeros) y 2-aminotiazol (376
mg, 3,64 mmoles) de modo similar al empleado para la ob-
tención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-iso-

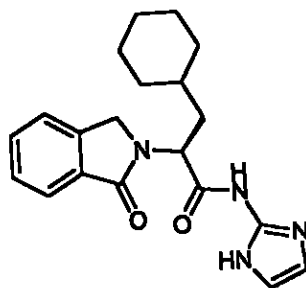
219
117

indol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el
ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage
40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se
obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihid-
5 dro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (221 mg),
EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ (M^+) 387,1417,
hallado 387,1422; y la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-
oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionami-
da impura que se purifica seguidamente por cromatografía
10 radial (eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano)
para obtener 48 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-
oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionami-
da pura en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calcula-
do de $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ (M^+) 387,1417, hallado 387,1415.

15 Ejemplo 24

(S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-
dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

20



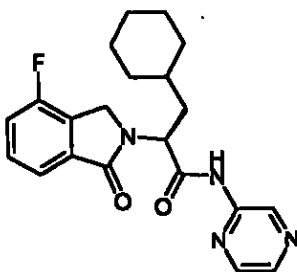
25

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido

en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-aminoimidazol (241 mg, 1,79 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: metanol al 4 % en cloruro de metileno) se obtienen 320 mg de la (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida, que se recrystaliza en acetato de etilo/hexano para rendir 209 mg del material puro; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 352,1899, hallado 352,1895.

Ejemplo 25

25.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y 25.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida



25

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y

121
119

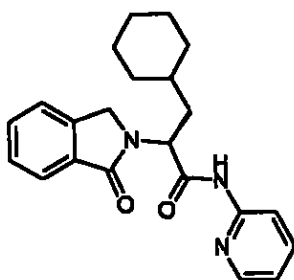
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (331 mg, 1,08 mmoles, en forma de mezcla 1:1 de ambos regio-isómeros) y 2-aminopirazina (232 mg, 2,41 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida que se purifican seguidamente por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-1) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C18, obteniéndose 39 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida pura en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ (M^+) 382,1805, hallado 382,1794 y 43 mg del regio-isómero (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ (M^+) 382,1805, hallado 382,1810.

25 Ejemplo 26

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida

122
120

5



10

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-amino-
 15 piridina (94 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyen-
 20 te: acetato de etilo al 45 % en hexano) se obtienen 186 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{25}N_3O_2$ (M^+) 363,1947, hallado 363,1935.

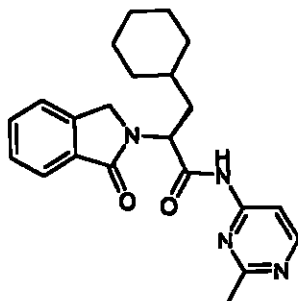
25

Ejemplo 27

(S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida

23
121

5



10

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 150 mg, 0,52 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (57 mg, 0,52 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 65 % en hexano) se obtienen 109 mg de la (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida, en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{26}N_4O_2$ (M^+) 378,2056, hallado 378,2054.

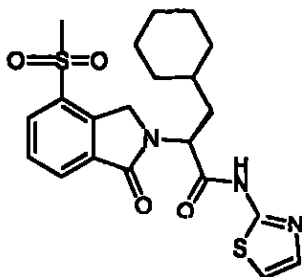
Ejemplo 28

25

28.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y
28.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

124
122

5



10 Etapa A: 3-fluorftalato de dimetilo

Se hace burbujear ácido clorhídrico en una solución agitada de ácido 3-fluorftálico (2,00 g, 10,9 mmoles) en metanol seco a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se calienta la mezcla a ebullición con reflujo. Después de 1 h en reflujo se añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se prosigue el reflujo durante 22 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secan los extractos (sulfato sódico), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,70 g de ácido 3-fluorftalato de dimetilo en forma de aceite.

Etapa B: ácido 3-tiometilftálico

Se calienta a 50°C una mezcla de 3-fluorftalato de dimetilo (2,27 g, 10,7 mmoles) y tiometóxido sódico (6,34 g, 85,9 mmoles) en DMSO (20 ml). Pasadas 24 h se añade hielo triturado y se acidifica la mezcla resultante con HCl 1N. Se extrae la solución con acetato de etil-

725
123

lo y se lavan los extractos con salmuera, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-1) con un
5 gradiente de acetonitrilo al 0 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C18, obteniéndose 802 mg de ácido 3-tiometilftálico.

Etapa C: 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno

10 A una solución agitada de un complejo de borano-tetrahidrofurano (14,0 ml de una solución 1,5 M de tetrahidrofurano en éter de dietilo), enfriada a 0°C se le añade en atmósfera de argón una solución de ácido 3-tiometilftálico (0,739 g, 3,48 mmoles) en 20 ml de tetrahi-
15 drofurano. Al término de la adición se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 15 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción con metanol (20 ml), se mantiene en reflujo durante 2 h y se concentra con vacío. Se reparte el resi-
20 duo entre HCl 1N y acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos y se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico y de salmuera y se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran en vacío, obteniéndose el 3-tiometil-1,2-
25 di(hidroximetil)-benceno en bruto que se purifica por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 25 al 50 % en hexano), obteniéndose 454 mg del 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno

124

puro.

Etapa D: dicarboxaldehído 3-tiometilftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,72 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de argón una solución de sulfóxido de dimetilo (0,70 ml, 9,67 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno (0,415 g, 2,25 mmoles) disuelto en 3 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 2 h. Se añade por goteo trietilamina (5,5 ml, 17,4 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se separan las capas. Se lava el extracto con salmuera y después se seca (sulfato sódico) y se concentra, obteniéndose el dicarboxaldehído 3-tiometilftálico que no se purifica más.

Etapa E: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 horas y en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,125 g, 0,70 mmoles) y dicarboxaldehído 3-tiometilftálico (obtenido en la etapa D; 0,250 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (Biotage 40S,

127
125

eluyente: metanol al 5 % en $\bar{\bar{c}}$ loruro de metileno), obteniéndose 260 mg de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con el regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en proporción aproximada de 1:1.

Etapas de F: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

A una solución de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (0,790 g, 2,37 mmoles, mezcla aprox. 1:1) en ácido fórmico (4 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,3 ml, 12,7 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 19 h. Se concentra la mezcla en una corriente de nitrógeno que elimina el ácido fórmico, obteniéndose 0,901 g del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en bruto.

Etapas de G: (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

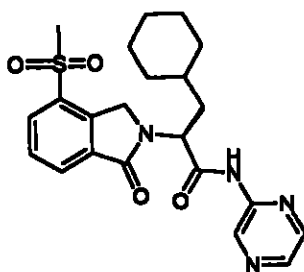
propiónico (112 mg, 0,31 mmoles) y 2-aminotiazol (54 mg, 0,52 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biota-ge 40M, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 15 al 50 % en cloruro de metileno), se obtienen 51 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonyl-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_4S_2$ (M^{+2}) 445,1130, hallado 445,1125 y 39 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonyl-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_4S_2$ (M^{+}) 447,1286, hallado 447,1280.

15 Ejemplo 29

29.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonyl-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y

29.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonyl-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida

20



25

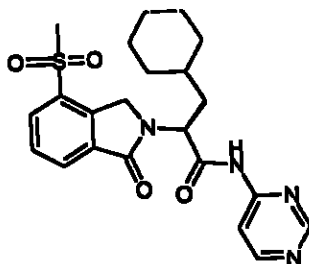
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionico y su regio-isomero, el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (200 mg, 0,55 mmoles) y 2-aminopirazina (88 mg, 0,91 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 20 al 60 % en hexano) se obtiene una mezcla en bruto que se purifica seguidamente por cromatografía HPLC en fase inversa (equipo Rainin Dynamax SD-1) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 10 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 90 % de acetonitrilo en una columna C₁₈, obteniéndose 21 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de C₂₂H₂₄N₄O₄SNa (M⁺+Na⁺) 465,1567, hallado 465,1570 y 13 mg de (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de C₂₂H₂₄N₄O₄SNa (M⁺+Na⁺) 465,1567, hallado 465,1568.

Ejemplo 30

30.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida
y 30.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida

130
120

5



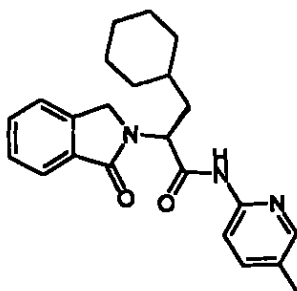
10 Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pro-
piónico y su regio-isómero, el ácido (S)-3-ciclohexil-2-
(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pro-
piónico (200 mg, 0,55 mmoles) y 4-aminopirimidina (89
15 mg, 0,91 mmoles) de modo similar al empleado para la ob-
tención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-iso-
indol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el
ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage
40S, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 25 al
20 70 % en cloruro de metileno) se obtienen 83 mg de la
(S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-
isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida en forma de
espuma, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}N_4O_4SNa$ ($M^+ + Na^+$)
465,1567, hallado 465,1568 y 77 mg de (S)-3-ciclohexil-
25 2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
pirimidin-4-il-propionamida en forma de espuma, EM-EI-HR
m/e calculado de $C_{22}H_{26}N_4O_4SNa$ ($M^+ + Na^+$) 465,1567, halla-
do 465,1572.

131
129

Ejemplo 31

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida

5



10

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-metilpiridina (143 mg, 1,32 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 352 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de C₂₃H₂₇N₃O₂ (M⁺) 377,2103, hallado 377,2107.

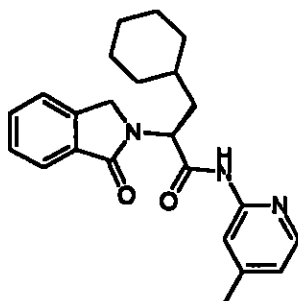
25

Ejemplo 32

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida

130 732

5



10

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-4-metilpiridina (143 mg, 1,32 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 344 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{23}H_{27}N_3O_2$ (M^+) 377,2103, hallado 377,2106.

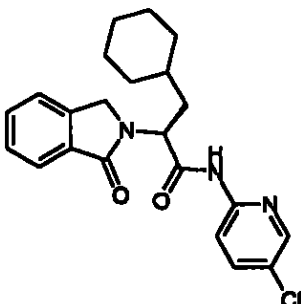
25

Ejemplo 33

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida

133
131

5



10

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-cloropiridina (129 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo al 25 % en hexano) se obtienen 160 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}N_3O_2ClNa$ ($M^+ + Na^+$) 420,1449, hallado 420,1451.

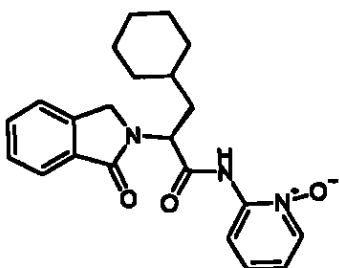
25

Ejemplo 34

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida

134
132

5



Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-
10 il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287
mg, 1,00 mmoles) y N-óxido de 2-aminopiridina (110 mg,
1,00 mmoles) de modo similar al utilizado para la obten-
ción de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el
15 ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de
sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: metanol al 2
% en acetato de etilo, resultando 340 mg (55 %) de la
(S)-N-(N-oxi-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-di-
hidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma
20 blanca mate. El producto parece que no es puro en un
análisis RMN y por ello se somete a purificación ulte-
rior por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento
Rainin Dynamax SD-1) empleando un gradiente de acetoni-
trilo al 10 % en agua con un 0,1 % de ácido trifluoracé-
25 tico hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una colum-
na C18, obteniéndose 188 mg de (S)-3-ciclohexil-2-(1-
oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-
propionamida pura; EM-ES-LR m/e calculado de C₂₂H₂₅N₃O₃

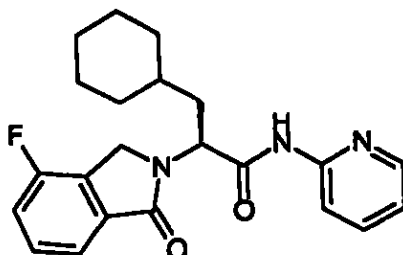
(M⁺+H⁺) 380, hallado 380.

Ejemplo 35

35.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida y 35.2.

5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida

10



Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
 15 (4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
 (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el
 ejemplo 13, etapa C, 501 mg, 1,64 mmoles) y 2-amino-
 piridina (643 mg, 3,64 mmoles) de modo similar al em-
 pleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-
 20 oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionami-
 da (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatogra-
 fía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-
 1) empleando un gradiente de acetonitrilo al 40 % en
 agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar
 25 al 70 % de acetonitrilo en una columna C₁₈, se obtienen
 157 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-
 isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR
 m/e calculado de C₂₂H₂₄FN₃O₂Na (M⁺+Na⁺) 404,1745, halla-

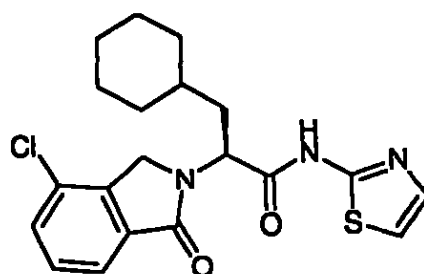
136.
134

do 404,1748 y 99 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}FN_3O_2Na$ ($M^+ + Na^+$) 404,1745, hallado 404,1749.

5 Ejemplo 36

36.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 36.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

10



15

Etapa A: 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno

Se obtiene el 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno con un rendimiento del 97 % a través de la reducción con borano del ácido 3-cloroftálico de modo similar a la utilizada para la obtención del 3-fluor-1,2-di(hidroximetil)-benceno, descrita en el ejemplo 13, etapa A. El ácido 3-cloroftálico se obtiene con arreglo al método de Fertel L.B. y col., "J. Org. Chem", 1993, 58 (1), 261-263, descrito en la bibliografía técnica.

Etapa B: dicarboxaldehído 3-cloroftálico

Se obtiene el dicarboxaldehído 3-cloroftálico por oxidación del 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno (pre-

135 137

parado en la etapa A) de manera similar a la utilizada para la obtención del dicarboxaldehído 3-fluorftálico, descrita en el ejemplo 13, etapa B, y el producto en bruto se utiliza sin purificación ulterior para la etapa
5 siguiente.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

10 El ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1) se obtienen por condensación del ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado
15 con dicarboxaldehído 3-cloroftálico (obtenido en la etapa B) de modo similar al empleado en la obtención del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico, descrita en el ejemplo 13, etapa C.
20

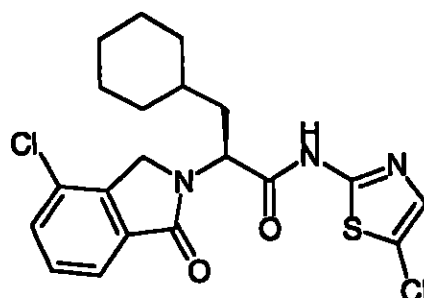
Etapa D: (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

25 Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en la etapa C, 326 mg, 1,0 mmoles) y 2-aminotiazol (231 mg,

2,23 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: un gradiente de acetato de etilo del 5 al 30 % en hexano), se obtienen 132 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}ClN_3O_2S$ ($M^+ + Na^+$) 426,1013, hallado 426,1016 y 91 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}ClN_3O_2SNa$ ($M^+ + Na^+$) 426,1013, hallado 426,1017.

Ejemplo 37

- 37.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y
37.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



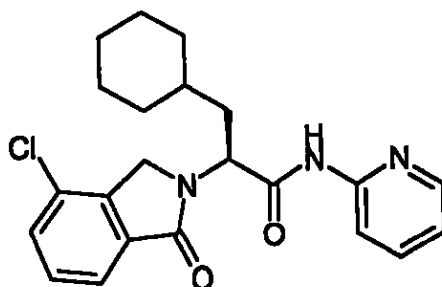
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el

ejemplo 36, etapa C, 151 mg, 0,47 mmoles) y clorhidrato
 2-amino-5-clorotiazol (186 mg, 1,05 mmoles) de modo si-
 milar al empleado para la obtención de la (S)-3-
 ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-
 5 2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y
 por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: un
 gradiente de acetato de etilo del 5 al 20 % en hexano)
 se obtienen 67 mg de la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-
 ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
 10 propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$
 (M^+) 437,0731, hallado 437,0727 y 46 mg de su regio-
 isómero, la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-
 (7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
 EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ ($M^+ + Na^+$)
 15 437,0731, hallado 437,0726.

Ejemplo 38

38.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida y 38.2.
 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
 20 2-il)-N-piridin-2-il-propionamida

25



Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-

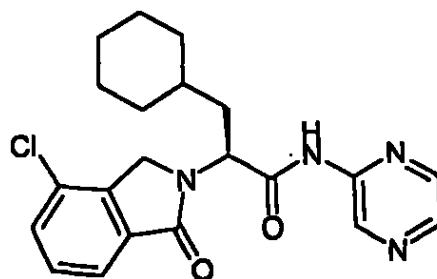
138 240

(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
(mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el
ejemplo 36, etapa C, 201 mg, 0,62 mmoles) y 2-aminopiri-
dina (132 mg, 1,39 mmoles) de modo similar al empleado
5 para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (des-
crito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (co-
lumna Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en
hexano) se obtienen 107 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-
10 cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-
propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$
(M^+) 397,1557, hallado 397,1563 y 46 mg de su regio-
isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihi-
dro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR
15 m/e calculado de $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$ (M^+) 397,1557, hallado
397,1551.

Ejemplo 39

39.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihi-
dro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y 39.2.
20 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida

25



139
247

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el ejemplo 36, etapa C, 243 mg, 0,76 mmoles) y 2-aminopirazina (170 mg, 1,77 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano) se obtienen 53 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$ (M^+) 398,1510, hallado 398,1520 y 41 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$ (M^+) 398,1510, hallado 398,1507.

Ejemplos de actividad biológica

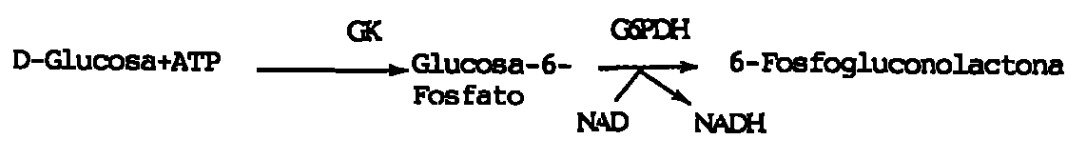
Todos los compuestos de la invención que incluyen los compuestos descritos en los ejemplos activan la glucocinasa "in vitro" por el procedimiento del ejemplo A de actividad biológica. De este modo incrementan el flujo del metabolismo de la glucosa que se traduce en una mayor secreción de insulina. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son activadores de glucocinasa útiles para aumentar la secreción de insulina

Ejemplo A de actividad biológica: actividad de glucocinasa "in vitro"

Ensayo de glucocinasa: se ensaya la glucocinasa (GK) combinando la producción de glucosa-6-fosfato para generar el NADH con la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (GGPDH, 0,75-1 unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) por parte del *Leuconostoc mesenteroides* tomado como enzima de combinación (esquema 2). La GK1 recombinante de hígado humano se expresa en la *E. coli*

Esquema 2

10



15

en calidad de proteína de fusión de S-transferasa de glutatióna (GST-GK) [Liang y col., 1995] y se purifica por cromatografía a través de columna de afinidad del tipo glutatióna-Sepharose 4B utilizando el procedimiento indicado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Los estudios previos demuestran que las propiedades enzimáticas de la GK y GST-GK nativas son prácticamente idénticas (Liang y col., 1995; Neet y col., 1990).

25

Se efectúa el ensayo a 25°C en una placa de fondo plano y 96 hoyos, para cultivo de tejidos, fabricada por Costar (Cambridge, MA) con un volumen final de incuba-

141 143

ción de 120 μ l. La mezcla a incubar contiene: tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), KCl 25 mM, D-glucosa 5 mM, ATP 1 mM, NAD 1,8 mM, $MgCl_2$ 2 mM, sorbita-6-fosfato 1 μ M, ditioneitol 1 mM, fármaco a ensayar o 10 % de DMSO, 1,8 unidades/ml de G6PDH y GK (ver más abajo). Todos los reactivos orgánicos tienen una pureza superior al 98 % y se fabrican en Boehringer Mannheim, salvo la D-glucosa y el Hepes que proceden de la empresa Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Los compuestos a ensayar se disuelven en DMSO y se añaden a la mezcla de incubación menos la GST-GK en un volumen de 12 μ l para obtener una concentración final de DMSO del 10 %. Esta mezcla se preincuba a una cámara de temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplaca del tipo SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para que se equilibren las temperaturas y después se pone en marcha la reacción añadiendo 20 μ l de GST-GK.

Una vez añadida la enzima, se hace el seguimiento del incremento de la densidad óptica (OD) a 340 nm durante un período de incubación de 10 minutos, como medida de la actividad de la GK. Se añade GST-GK suficiente para producir un incremento de la OD_{340} de 0,08 a 0,1 unidades durante un período de incubación de 10 minutos en los hoyos que contienen un 10 % de DMSO, pero nada de compuesto a ensayar. Los experimentos preliminares ponen de manifiesto que la reacción de GK es lineal durante este período de tiempo incluso en presencia de activadores que producen un incremento quintuple ($\times 5$) de la ac-

tividad de GK. La actividad de GK en los hoyos de control se compara con la actividad en los hoyos que contienen activadores de GK a ensayar y se calcula la concentración de activador que produce un incremento del 50 % en la actividad de la GK, es decir, la $SC_{1,5}$.

Todos los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de síntesis tienen un $SC_{1,5}$ inferior a 30 μM , salvo el del ejemplo 9, que tiene una $SC_{1,5}$ de 36 μM . Estos resultado confirman la actividad de activador de GK.

Referencias del ejemplo A de actividad biológica

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M.A., Magnuson, M. y Matschinsky, F.M. "Efectos variables de las mutaciones de glucocinasa asociadas a la diabetes de adultos desarrollada en jóvenes (MODY) sobre las interacciones con el sustrato y sobre la estabilidad de la enzima", en Biochem. J. 309, 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R.P. y Tippet, P.S. "Observación de una transición cinética lenta en glucocinasa monómera", en Biochemistry 29, 770-777, 1990.

Ejemplo B de actividad biológica: actividad "in vivo"

Protocolo de seguimiento de activador de glucocinasa "in vivo": se adminitra activador de glucocinasa (GK) por vía oral a ratones C57BL/6J mediante introducción forzada (gavage), a razón de 50 mg/kg de peso corporal después de un periodo de ayuno de dos horas. Se realiza

245
143

la determinación de la glucosa en sangre cinco veces durante el periodo de estudio de seis horas después de administrar la dosis.

Se pesan los ratones ($n = 6$) y se mantienen en ayunas durante un periodo de dos horas antes del tratamiento oral. Los activadores de GK se formulan en una concentración de 6,76 mg/ml en un excipiente Gelucire (etanol:Gelucire 44/14:PEG 400 q.s. en proporción 4:66:30 v/p/v). Se administra a los ratones una dosis oral de 7,5 μ l de formulación por gramo de peso corporal, hasta llegar a una dosis de 50 mg/kg. Inmediatamente antes de la administración, se realiza una lectura de glucosa en sangre pre-dosis (tiempo cero) practicando una pequeña incisión en la cola de los animales (~ 1 mm) y recogiendo 15 μ l de sangre en un tubo capilar heparinizado para el análisis. Después de administrar el activador de GK se realizan lecturas adicionales de glucosa en sangre en las horas 1, 2, 4, y 6 después de la dosis, tomando muestras de la misma incisión en la cola. Los resultados se interpretan comparando los valores promedio de glucosa en sangre de los seis ratones tratados con el excipiente con la de los seis ratones tratados con el activador de GK durante un periodo de estudio de seis horas. Los compuestos se consideran activos si provocan una disminución estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) de la glucosa en sangre por comparación con el excipiente solo en dos momentos temporales consecutivos del ensayo.

Los compuestos de los ejemplos 1, 18, 22, 23.1,

246
144

25.1, 26, 14, 15, 31 y 33 se ensayan y se comprueba que poseen una excelente actividad de activador de glucocinasa "in vivo" cuando se administran oralmente con arreglo al ensayo descrito en el ejemplo B de actividad biológica.

Ejemplo A

Las tabletas que contiene los ingredientes siguientes pueden fabricarse por métodos convencionales.

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
10	compuesto de la fórmula I	10,0-100,0
	lactosa	125,0
	almidón de maíz	75,0
	talco	4,0
	estearato magnésico	1,0

15 Ejemplo B

Las cápsulas que contiene los ingredientes siguientes pueden fabricarse por métodos convencionales.

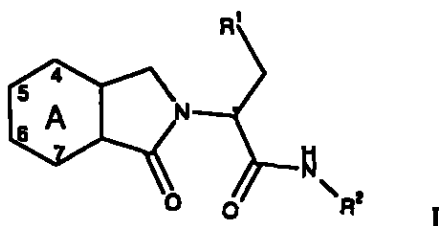
	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
	compuesto de la fórmula I	25,0
20	lactosa	150,0
	almidón de maíz	20,0
	talco	5,0

747
145

Reivindicaciones

1. Un compuesto que comprende una amida de la fórmula:

5



10

en la que

A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está mono-
15 o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, (alquilo de bajo peso molecular)-tio o nitro;

R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono o un alquilo de bajo peso molecular que tiene de 2
20 a 4 átomos de carbono;

R² es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido mediante un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azu-
25 fre, oxígeno y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno en la posición adyacente al átomo de carbono del anillo en el que tiene lugar el enlace, dicho anillo puede

ser monocíclico o fusionado con un fenilo por dos de sus carbonos del anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en la posición de un carbono del anillo, que es adyacente a dicho átomo de carbono sobre el que tiene lugar el enlace, por un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo de bajo peso molecular, nitro, ciano, perfluor-(alquilo de bajo peso molecular), hidroxí, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$ o $-(CH_2)_n-NHR^3$,
10 R^3 significa hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular y n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;
o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxidos de la misma.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque es dicha amida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar sustituido por flúor, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o (alquilo de bajo peso molecular)-tio en la posición 4 ó 7, o por cloro en la posición 5 ó 6 o bien 5 y 6, o por bromo o nitro en la posición 5 ó 6.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que la amida tiene una configuración S en el carbono asimétrico representado.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por haló-

geno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o por nitro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es un fenilo sin sustituir o fenilo monosustituido por halógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es ciclopentilo o ciclohexilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo; dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular.

148
149

150
148

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático elegido entre tiazolilo, quinolinilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo y benzooxazolilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o por alquilo de bajo peso molecular.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático que se elige entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o alquilo de bajo peso molecular.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático sin sustituir, elegido entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo o un anillo heteroaromático monosustituido, elegido entre tiazolilo sustituido por cloro o piridilo sustituido por cloro, bromo o alquilo de bajo peso molecular.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o por nitro, R^1 es un cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina

149³⁵¹

representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

- 15 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- 20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
- 25 (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

782
150

- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida,
- 5 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
- 10 (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

153
151

- (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
5 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-
10 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
15 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-
20 oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

152 784

- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 10 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 15 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 20 (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 (S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida,

255
153

(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida y

5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-4-il-propionamida,

10 N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

15 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

20 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

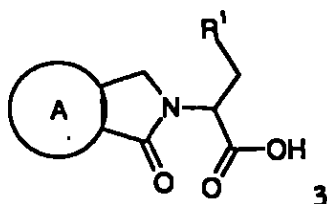
25 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida y

(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida.

- 16 Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 y de un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable
- 5 17 Un proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 16 que consiste en combinar un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable
- 10 18 Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, destinados a utilizarse como principios activos farmacéuticos
- 15 19. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II.
- 20 20 El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II
- 20 21 Un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes del tipo II que consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 a un paciente humano o a un animal
- 25 22 Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3:

155
157

5



en la que A y R¹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

con una amina heteroaromática idónea de la fórmula

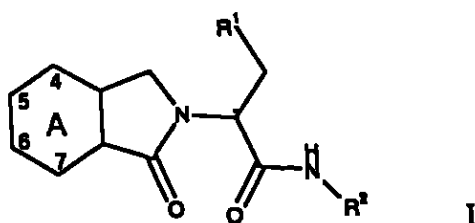
10 H₂N-R²

en la que R² tiene el significado definido en la reivindicación 1,

en condiciones de reacción convencionales para la formación del enlace amídico, obteniéndose un compuesto de la

15 fórmula I:

20



en la que *, A, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

25

23. Un compuesto obtenido con arreglo al procedimiento de la reivindicación 22.

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-30-301
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

INVENCION UNICA

CASO No. 1112P2

TRASPASO

POR CUANTO, yo, **Kevin Richard Guertin** (Cesionario) he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales se describen y reivindican en la solicitud de Patente de los Estados Unidos como Expediente Caso No. 1112P2, llamada:

ACTIVADORES DE ISOINDOLIN-1-ONA GLUCOQUINASA

POR CUANTO, **HOFFMANN-LA ROCHE INC.**, una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente que se obtendrá de la misma;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, he vendido, cedido y transferido, y mediante el

157/189

presente vendo, cedo y transfiero a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses, para todo el mundo, en y de dicha invención y de dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente del Caso No. 1112P2 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar de incluyendo el derecho de reivindicar respecto de una solicitud de patente y patente subsiguiente de los Estados Unidos y extranjera, la fecha de prioridad de dicha solicitud de conformidad con el estatuto de los Estados Unidos y convenciones o tratados internacionales; y mediante el presente autorizo y solicito la emisión de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Acuerdo;

Y SEGUN DICHAS CAUSAS CONTRACTUALES, por el presente acuerdo y convengo con dicho Cesionario que no ejecutaré ningún escrito o haré ningún acto que entre en conflicto con el presente, y que ejecutaré en cualquier momento según sea solicitado, sin ninguna contraprestación adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, dichas cesiones adicionales y otros escritos y haré dichos actos adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute de este otorgamiento por parte del Cesionario, y otorgaré toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud para y obtención de Patente

150 160

provisional, original, de continuación, continuación en parte, divisional, reemisión, reexamen o extensión de los Estados Unidos o de cualquiera y todos los países extranjeros sobre dicha invención, y hacer cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en acción acumulados como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero sin limitarse a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y la ejecución de declaraciones preliminares y otras declaraciones, entendiéndose que el acuerdo anterior será obligatorio y entrará en vigencia para el beneficio de los cesionarios y representantes legales de las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 12 de septiembre de 2.001.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

(firma: ilegible)

Kevin Richard Guertin

154 767

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 12 de septiembre de 2.001, compareció ante mí, **Kevin Richard Guertin** a quien conozco que es la persona descrita en la Cesión anterior quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior como un acto libre de su parte para los propósitos ahí expresados.

(firma: ilegible)

LOU ANN DONATONI

Notario Público de New Jersey

113779

Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2.003

PATENTE

REGISTRADO: 09/13/2001

ROLLO: 012185 MARCO: 0428

160-752

09-26-2001

Departamento de Comercio de los EE.UU.

101855869

Oficina de Patentes y Marcas

PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 1112P2

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: Kevin Richard Guertin Nombre(s) adicional de la parte(s) que transfiere adjunta? ☐ Sí ☒ No	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE Dirección Interna: _____
3. Naturaleza del traspaso: ☒ Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de Ejecución: 12 septiembre 2.001 Nombre(s) & dirección adicional adjunto: ☐ Sí ☒ No	

151-763

4. Solicitud número(s) o número(s) de patente. Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: A. Solicitud de Patente No.(s) B. Patente No.(s) Expediente Caso No. 1112P2 Número(s) adicional adjunto? <u> </u> Sí <u> X </u> No	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: George W. Johnston Dirección Interna: HOFFMANN-LA ROCHE INC. PATENT LAW DEPARTMENT Dirección: 340 Kingsland Street Ciudad: Nutley Estado: NJ CP: 07110	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 <u> X </u> Autorizados para ser cargados a cuenta de depósito <u> X </u> Autorizada cualquier deficiencia para ser cargada a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525
NO USE ESTE ESPACIO	

162
164

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

F. Aaron Dubberley (Reg. No. 41001)	(firma: ilegible)	13 sept. 2001
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

Teléfono: (973) 235-4389

Fax: (973) 235-2363

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: 4

PATENTE

ROLLO: 012185 MARCO: 0426

165
163

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

28 de diciembre de 2001

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 13 DE SEPTIEMBRE DE 2001.**

Hay un sello dorado.

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

(firma: ilegible)

N. WILLIAMS

Funcionario que Certifica

166
164

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por N. Williams
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 9 de enero de 2.002
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 02006040-9
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Patrick O. Hatchett
- Estados Unidos de América

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de junio de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

165

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by N. Williams

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the ninth of January, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02006040-9

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett

Patrick O. Hatchett

168
166

A 499569

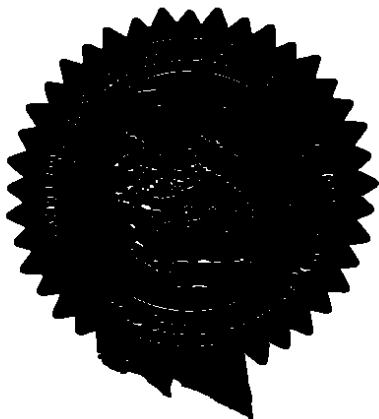
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 28, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
SEPTEMBER 13, 2001



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams
N. WILLIAMS
Certifying Officer

Columbia

09-26-2001

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

11-11-68

.. COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 1112P2

jc979 U.S. PRO
60/318715
09/13/01

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Kevin Richard Guertin

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address:

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? Yes X No

3. Nature of conveyance:

X Assignment

Merger

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

 Security Agreement

 Change of Name

Other

City: MUTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: SEPTEMBER 12, 2001

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No. (a)

CASE DOCKET 1112P2

Additional numbers attached? Yes ☒ No

PATENT

REEL: 012185 FRAME: 0425

170
168

Page 1 of 2

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name GEORGE W. JOHNSON

Internal Address

HOFFMANN-LA ROCHE INC

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address 340 KINGSLAND STREET

City ROSELAND State NJ Zip 07110

6 Total number of applications and patents involved ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8 Deposit account number

00-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document

7 Aaron Dubberley (Rev. No. 41891)
Name of Person Signing

Aaron Dubberley
Signature

SEPTEMBER 13, 2001
Date

CONTACT: Lou Ann Donatori
TELEPHONE: (973) 238-4389
FAX: (973) 238-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

64789

PATENT
REEL: 012185 FRAME. 0426

SOLE INVENTION

Case Docket No. 1112P2

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Kevin Richard Guertin (Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 1112P2, entitled

ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 1112P2 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 012185 FRAME: 0427

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 12th day of September, 2001.

Nutley, New Jersey, U.S.A.


Kevin Richard Guertin

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On September 12, 2001 before me personally appeared Kevin Richard Guertin to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he/she executed the foregoing Assignment of his/her own free will for the purposes therein set forth.


LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

113770

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-30-302
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

INVENCION UNICA

CASO No. 1112P2

TRASPASO

POR CUANTO, yo, **Kevin Richard Guertin** (Cesionario) he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales se describen y reivindican en la solicitud de Patente de los Estados Unidos como Expediente Caso No. 1112P2, llamada:

ACTIVADORES DE ISOINDOLIN-1-ONA GLUCOQUINASA

POR CUANTO, **HOFFMANN-LA ROCHE INC.**, una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente que se obtendrá de la misma;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, he vendido, cedido y transferido, y mediante el

172
174

presente vendo, cedo y transfiero a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses, para todo el mundo, en y de dicha invención y de dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente del Caso No. 1112P2 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar de incluyendo el derecho de reivindicar respecto de una solicitud de patente y patente subsiguiente de los Estados Unidos y extranjera, la fecha de prioridad de dicha solicitud de conformidad con el estatuto de los Estados Unidos y convenciones o tratados internacionales; y mediante el presente autorizo y solicito la emisión de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Acuerdo;

Y SEGUN DICHAS CAUSAS CONTRACTUALES, por el presente acuerdo y convengo con dicho Cesionario que no ejecutaré ningún escrito o haré ningún acto que entre en conflicto con el presente, y que ejecutaré en cualquier momento según sea solicitado, sin ninguna contraprestación adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, dichas cesiones adicionales y otros escritos y haré dichos actos adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute de este otorgamiento por parte del Cesionario, y otorgaré toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud para y obtención de Patente

provisional, original, de continuación, continuación en parte, divisional, reemisión, reexamen o extensión de los Estados Unidos o de cualquiera y todos los países extranjeros sobre dicha invención, y hacer cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en acción acumulados como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero sin limitarse a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y la ejecución de declaraciones preliminares y otras declaraciones, entendiéndose que el acuerdo anterior será obligatorio y entrará en vigencia para el beneficio de los cesionarios y representantes legales de las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día trece de diciembre de 2.000.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

(firma: ilegible)

Kevin Richard Guertin

176
174

RECONOCIMIENTO

.

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 13 de diciembre de 2.000, compareció ante mí, **Kevin Richard Guertin** a quien conozco que es la persona descrita en la Cesión anterior quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior como un acto libre de su parte para los propósitos ahí expresados.

(firma: ilegible)
NELLIE A. DANZI
Notario Público de New Jersey

105525 Mi Comisión Expira el 22 de julio de 2.005

PATENTE

REGISTRADO: 01/16/2001 ROLLO: 011499 MARCO: 0239

177
175

Expediente Caso No. 1112P2

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: Kevin Richard Guertin Nombre(s) adicional de la parte(s) que transfiere adjunta? ____ Sí <u> X </u> No	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE Dirección Interna: _____
3. Naturaleza del traspaso: <u> X </u> Cesión ____ Fusión ____ Acuerdo de Seguridad ____ Cambio de Nombre ____ Otro Fecha de Ejecución: 13 diciembre 2.000 Nombre(s) & dirección adicional adjunto: ____ Sí <u> X </u> No	

278
176

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente.

Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.(s)

B. Patente No.(s)

No. Serial Solicitud Provisional de los
EE.UU. 60/255.273

Registrada: 13 diciembre 2.000

Número(s) adicional adjunto? ☐ Si ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento:

Nombre: George W. Johnston

Dirección Interna: HOFFMANN-LA
ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ CP: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

☒ Autorizados para ser cargados a cuenta de depósito

☒ Autorizada cualquier deficiencia para ser cargada a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

179
177

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

Catherine Roseman Smith	(firma: ilegible)	11 enero. 2001
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Contacto: Lou Ann Donatoni

Teléfono: (973) 235-4389

Fax: (973) 235-2383

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: 4

PATENTE

ROLLO: 011499 MARCO: 0237

180
17B

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

20 de agosto de 2001

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA VERDADERA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 16 DE ENERO DE 2001.**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

187
179

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por H. L. Jackson
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 23 de agosto de 2.001
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 01025615-7
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Fernesia T. Crawford
- Estados Unidos de América

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de junio de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

1.

ELACIONES

Amor

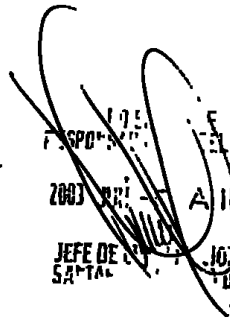
633722

COPIA DEL PARECE EL
DE
LA

RESPONSA

2003 A II 32

JEFE DE
SANTAL



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

103

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson3. acting in the capacity of Certifying Officer4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

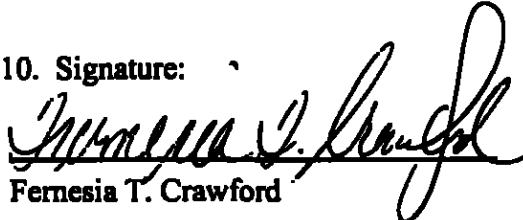
Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-third of August, 20017. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*8. No. 01025615-7

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Fernesia T. Crawford

183
181

A 433254



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 20, 2001

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
January 16, 2001.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

Columbia

0-12-2001

DEPARTMENT OF COMMERCE
Trademark Office

REC

101612207

PATENTS ONLY

Case Docket No. 1112P

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Kevin Richard Guertin

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: BOYDAN-LE ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other

City: MURRAY State: NY Zip: 07110

Execution Date: DECEMBER 13, 2000

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U. S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/255,273

FILED: DECEMBER 13, 2000

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

PATENT
REEL: 011499 FRAME: 0236

185
183

Page 2 of

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

CATHERINE ROSEMAN SMITH
Name of Person Signing

[Signature]
Signature

JANUARY 11, 2001
Date

CONTACT: Lou Ann Donatoni
TELEPHONE: (973) 235-4389
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

64789

PATENT
REEL: 011499 FRAME: 0237

184 786

SOLE INVENTION

Case Docket No. 1112P

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Kevin Richard Guertin (Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 1112P, entitled

ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor,

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 1112P and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 011499 FRAME: 0238

187
103

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this thirteenth day of December, 2000.

Nutley, New Jersey, U.S.A.


Kevin Richard Guertin

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 13, 2000 before me personally appeared Kevin Richard Guertin to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he/she executed the foregoing Assignment of his/her own free will for the purposes therein set forth.


NELLIE A. DANZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires July 22, 2005

105525

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-30-303
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

COLOMBIA
CASO No. 20845
Expediente Caso No. 1112P

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionista), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

todos sus derechos, títulos e intereses en todos los países excepto en los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Expediente Caso No. 1112P, registrada el 13 de diciembre de 2.000, llamada

189
137

ACTIVADORES DE ISOINDOLIN-1-ONA GLUCOQUINASA

por Kevin Richard Guertin

así como en una solicitud subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud, Expediente Caso No. 1112P, como prioridad; y respecto de dicha invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, títulos e intereses en el presente, para todo el mundo, en favor del Cesionista fue ejecutada el 13 de diciembre de 2.000 por Kevin Richard Guertin.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino

130
196

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU.,
Venezuela.

El Cesionista expresamente cede al Cesionario el derecho de registrar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridades de conformidad con cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores cedidas por el Cesionista en esta presente Cesión. El Cesionista acuerda ejecutar cualquier cesión y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acción adicional necesaria para permitir que el Cesionario disfrute de todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 11 de enero de 2001

(firma: ilegible)

William H. Epstein

Subsecretario

197
134

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 11 de enero de 2.001, compareció personalmente ante mí William H. Epstein, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar la Cesión anterior y para ceder los derechos otorgados bajo el presente.

(firma: ilegible)
LOU ANN DONATONI
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2.003

192
190

DECLARACION

El Cesionista anteriormente mencionado declara que por medio de los apoderados del Cesionista, la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. me ha informado que esa Oficina ha otorgado Número Serial 60/255.273 y fecha de registro del 13 de diciembre de 2.000 a la solicitud de patente de los Estados Unidos a que hace referencia el Expediente Caso No. 1112P en la Cesión anterior.

El Cesionista además declara que el 11 de enero de 2.001, su representante ejecutó la Cesión anterior y en esa fecha el Cesionista cedió a F. Hoffmann-La Roche AG el derecho de reivindicar la fecha de prioridad de la solicitud de patente de los EE.UU. anteriormente mencionada respecto de cualquier solicitud y patente extranjera correspondiente subsiguiente.

Hoffmann-La Roche Inc.

Por: (firma: ilegible)

William H. Epstein

Subsecretario

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Fecha: 11 de enero de 2.001

191
193

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 11 de enero de 2.001, compareció personalmente ante mí William H. Epstein, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar la Cesión anterior para ceder los derechos otorgados bajo el presente.

(firma: ilegible)
LOU ANN DONATONI
Notario Público de New Jersey

Hay un sello repujado. Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2.003

194
192

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Lou Ann Donatoni
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Lou Ann Donatoni, Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de septiembre de 2.001
 7. por: Peter R Lawrance, Tesorero de New Jersey
 8. No. A138160
 9. Sello/timbre
 10. Firma: ilegible
- Sello del Estado de New Jersey

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de junio de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIO: 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

LACIOLES

033723

CUTARIA
DE
LA

REGENEL
DE LA

EL TAYTO
200 JUN - 01 A VI 32
JEFE DE
SANTAE

195
93

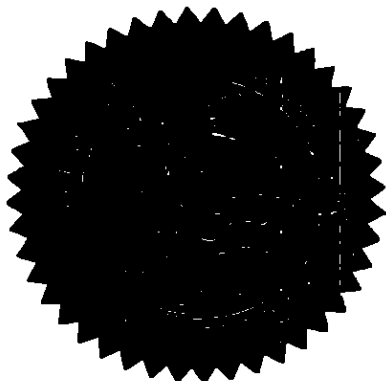
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LOU ANN DONATONI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LOU ANN DONATONI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF SEPTEMBER 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A138160
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Peter R Lawrance

196
194

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Case Docket No.1112P, filed on December 13, 2000, entitled

ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Kevin Richard Guertin

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Case Docket No. 1112P, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on December 13, 2000 by Kevin Richard Guertin.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: January 11, 2001

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 
William H. Epstein
Assistant Secretary

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On January 11, 2001, before me personally appeared William H. Epstein to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey

STATEMENT My Commission Expires March 26, 2003

The aforementioned Assignor states that through Assignor's attorneys, the U.S. Patent and Trademark Office has informed me that that Office has given Serial Number 60/255,273 and filing date of December 13, 2000 to the United States patent application referred to as Case Docket No. 1112P in the foregoing Assignment.

Assignor further states that on January 11, 2001, its representative executed the foregoing Assignment and on that date Assignor did assign to F.Hoffmann-La Roche AG the right to claim the priority date of the above-mentioned U.S. patent application in respect of any subsequent corresponding foreign application and patents.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

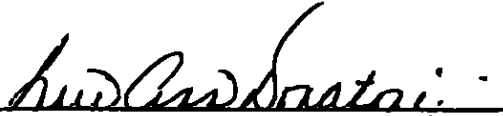
By: 
William H. Epstein
Assistant Secretary

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: January 11, 2001

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On January 11, 2001, before me personally appeared William H. Epstein, to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

55386

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-30-304
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

COLOMBIA

CASO No. 20845

Expediente Caso No. 1112P2

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionista), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

todos sus derechos, títulos e intereses en todos los paises excepto en los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Expediente Caso No. 1112P, registrada el 13 de diciembre de 2.000, llamada

199
198

ACTIVADORES DE ISOINDOLIN-1-ONA GLUCOQUINASA

por Kevin Richard Guertin

así como en una solicitud subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud, Expediente Caso No. 1112P, como prioridad; y respecto de dicha invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, títulos e intereses en el presente, para todo el mundo, en favor del Cesionista fue ejecutada el 13 de diciembre de 2.000 por Kevin Richard Guertin.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino

200
1913

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU.,
Venezuela.

El Cesionista expresamente cede al Cesionario el derecho de registrar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridades de conformidad con cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores cedidas por el Cesionista en esta presente Cesión. El Cesionista acuerda ejecutar cualquier cesión y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acción adicional necesaria para permitir que el Cesionario disfrute de todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 1 de octubre de 2001

(firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

201
199

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 1 de octubre de 2.001, compareció personalmente ante mí George W. Johnston, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar la Cesión anterior y para ceder los derechos otorgados bajo el presente.

(firma: ilegible)
LOU ANN DONATONI
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2.003

202
20

DECLARACION

El Cesionista anteriormente mencionado declara que por medio de los apoderados del Cesionista, la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. me ha informado que esa Oficina ha otorgado Número Serial 60/318.715 y fecha de registro del 13 de septiembre de 2.001 a la solicitud de patente de los Estados Unidos a que hace referencia el Expediente Caso No. 1112P2 en la Cesión anterior.

El Cesionista además declara que el 1 de octubre de 2.001, su representante ejecutó la Cesión anterior y en esa fecha el Cesionista cedió a F. Hoffmann-La Roche AG el derecho de reivindicar la fecha de prioridad de la solicitud de patente de los EE.UU. anteriormente mencionada respecto de cualquier solicitud y patente extranjera correspondiente subsiguiente.

Hoffmann-La Roche Inc.

Por: (firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Fecha: 1 de octubre de 2.001

203
201

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 1 de octubre de 2.001, compareció personalmente ante mí George W. Johnston, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él/ella ejecutó la Cesión anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar la Cesión anterior para ceder los derechos otorgados bajo el presente.

(firma: ilegible)
LOU ANN DONATONI
Notario Público de New Jersey

Hay un sello repujado. Mi Comisión Expira el 26 de marzo de 2.003

24
202

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Lou Ann Donatoni
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Lou Ann Donatoni, Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, New Jersey
6. el día 8 de noviembre de 2.001
7. por: Peter R Lawrance, Tesorero de New Jersey
8. No. A141305
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible

Sello del Estado de New Jersey

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 4 de junio de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

0 3724

CUYA... DEZEL
GR...
1...

7-201
(63) 31-1-1 38
JEFF D. SANTANA
JAMES

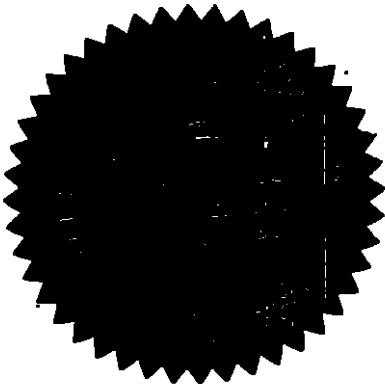
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LOU ANN DONATONI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LOU ANN DONATONI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 8TH DAY OF NOVEMBER 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A141305
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Peter R Lawrance

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Case Docket No.1112P2, filed on September 13, 2001, entitled

ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Kevin Richard Guertin

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Case Docket No. 1112P2, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on September 12, 2001 by Kevin Richard Guertin.

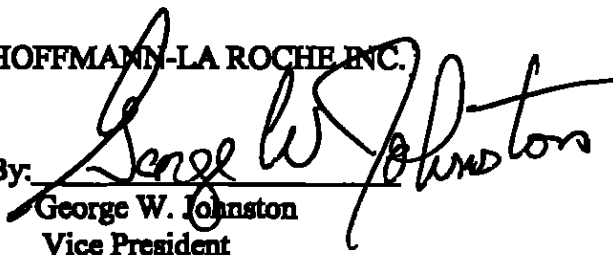
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: October 1, 2001

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

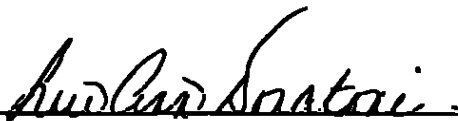
George W. Johnston
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

205 307

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On October 1, 2001, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

STATEMENT

The aforementioned Assignor states that through Assignor's attorneys, the U.S. Patent and Trademark Office has informed me that that Office has given Serial Number 60/318,715 and filing date of September 13, 2001 to the United States patent application referred to as Case Docket No. 1112P2 in the foregoing Assignment.

Assignor further states that on October 1, 2001, its representative executed the foregoing Assignment and on that date Assignor did assign to F.Hoffmann-La Roche AG the right to claim the priority date of the above-mentioned U.S. patent application in respect of any subsequent corresponding foreign application and patents.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.
By: 
George W. Johnston
Vice President

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: October 1, 2001

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On October 1, 2001, before me personally appeared George W. Johnston, to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

☒ 1
☒ 1
☒ 54
☐
☒ 2 y 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐

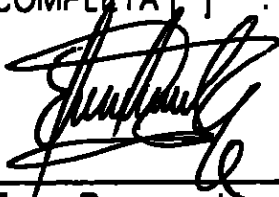
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03049142 00000000 Folios: 207
Fecha (MM): 2003-06-10 16:25:31
Fecha : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio 299

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	03-49142
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/14404
	Fecha inicio fase nacional	13/07/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1173
	Folios	001

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 Unica 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, 22 SET. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202060

533