



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05027999 00000000 Folios: 106
Fecha (AMB): 2005-03-30 17:06:17
Trámite: 1 011 PCT-PATENT 373 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

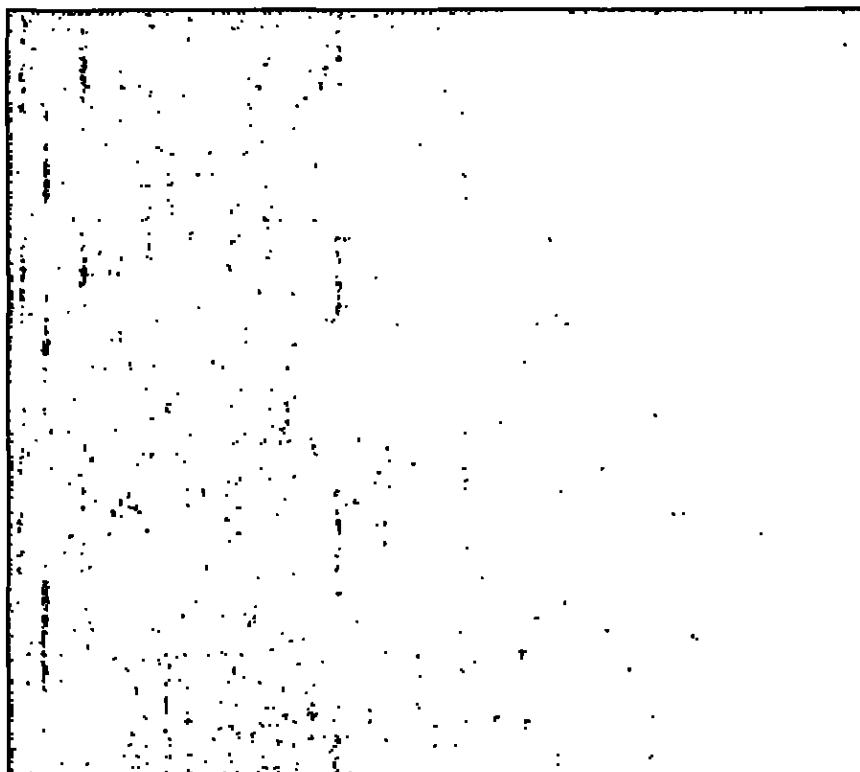
**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-05-2005

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: BEBERNITZ, Gregory, Raymond Dirección: 24 Lanes End, Stow, Massachusetts 01775, Estados Unidos de América. Nacionalidad o domicilio: Stow, Massachusett, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/010977 Fecha 2 de octubre de 2003 Publicación Internacional No. WO 2004/050645 A1 Fecha 17 de junio de 2004			
6 TÍTULO (54) (TIAZOL-2-IL)-AMIDA O SULFONAMIDA SUBSTITUIDA COMO ACTIVADORES DE GLICOCINASA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES DE TIPO 2.			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 277/46 A61K31/426 // 31/429			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Estados Unidos de América	(32) Fecha 3 de octubre de 2002	(31) Número de Solicitud 60/415.860
9 Comprobante de pago No. 05 - 19.429 Fecha 14 de marzo de 2005			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.778.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2806/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 65827999 00000009
 Fecha (RMB): 2005-03-30 17:06:17
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 106

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 19,429
 FECHA : MARZO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	18185450	11/03/2005	3,637,000.00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37883244	14/03/2005	3,329,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"(TIAZOL-2-IL)-AMIDA O SULFONAMIDA SUBSTITUIDA COMO ACTIVADORES DE GLICOCINASA UTILES EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES DE TIPO 2"**.

Clase: C07D 277/46


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extracts publication
Folios 4, 5, 6 & 7

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionan agentes farmacológicos que son activadores de glucocinasa y de esta manera pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por glucocinasa. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados para la prevención y el tratamiento de tolerancia dañada de glucosa, diabetes de Tipo 2 y obesidad, en donde Q es la fórmula (II) o la fórmula (III), R es un radical de la fórmula (IV) o (V) o (VI), en donde R, R₁-R₈, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la descripción.

15

20

25

5

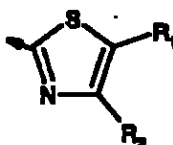
La presente invención se refiere a derivados de tiazol, composiciones farmacéuticas que los contienen, y a métodos para tratar condiciones mediadas por glucocinasa, en particular, tolerancia dañada de glucosa y diabetes de tipo 2, utilizando dichos compuestos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



en donde:

(i) **Q es un radical:**

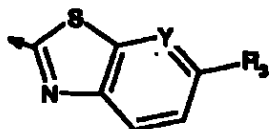


en donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno; o

Q es un radical

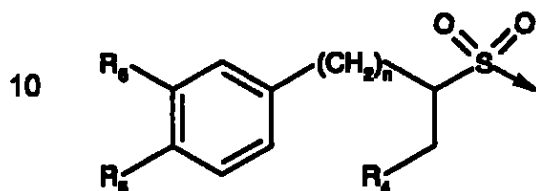
25

2



en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo,
5 alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo,
sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino,
sulfonamido o alcóxicarbonilo; Y es CH o nitrógeno; y

R es un radical de la fórmula:



en donde:

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
15 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,
 R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

20 W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o
 R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de
nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

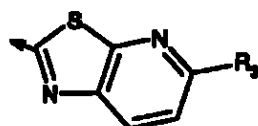
25 m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(ii) Q es un radical:

5

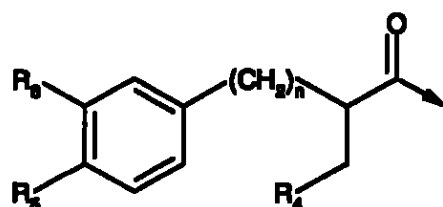


en donde R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxí, cicloalcoxí, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcoxycarbonilo; y

10

R es un radical de la fórmula:

15



en donde:

R₄ es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

20

R₆ y R₆ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R₇, -C(O)R₇ o -S(O)₂R₇, en donde

R₇ es -(CR₈R₉)_m-W-R₁₀, en donde

R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o -NR₁₁, en donde

25

R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

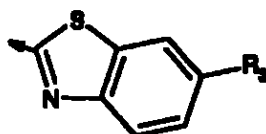
m es cero o un entero de 1 a 5;

5 n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iii) Q es un radical:

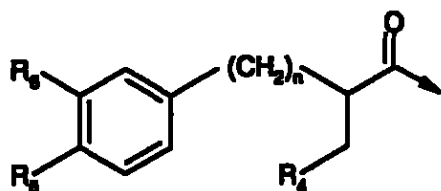
10



en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, 15 sulfonamido o alcóxicarbonilo; y

R es un radical de la fórmula:

20



en donde:

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

25 R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

- 5 R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

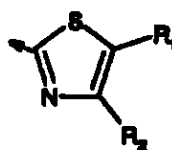
m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

- 10 siempre que: (1) R_8 y R_9 no sean halógeno cuando n sea cero; o (2) R_8 no sea $-S(O)_2R_7$, en donde R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde m es cero, W sea un enlace y R_{10} sea alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cuando n sea cero;

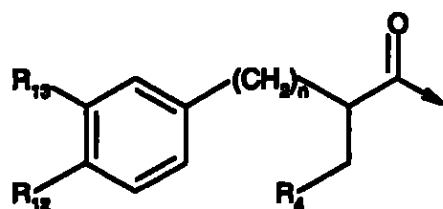
- o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo; o

(iv) Q es un radical:



- 20 en donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno; y

R es un radical de la fórmula:



en donde:

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

5 R_{14} , $-C(O)R_{14}$, o $-S(O)_2R_{14}$, en donde

R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R_{15} es cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o R_{15} y R_{11} , combinado, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

15 o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que: (1) R_{12} y R_{13} ambos no sean hidrógeno, halógeno, ciano o combinaciones de los mismos; (2) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace

20 cuando n es cero; (3) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde R_8 y R_9 son hidrógeno, m es 1 y W es un enlace cuando n es cero; (4) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es O cuando n es cero; o

(5) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es 25 cero y W es un enlace cuando n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención proporcionan agentes farmacológicos que son activadores de glucocinasa y, de esta manera, pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por glucocinasa. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados para la prevención y tratamiento de tolerancia dañada de glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad.

A continuación se presentan definiciones de varios términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se utilizan a través de la especificación, a menos que quede limitado de otra manera en casos específicos ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, en donde un punto de unión de cierto grupo esté limitado a un átomo específico dentro de ese grupo, el punto de unión está definido por una flecha en el átomo específico.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada sustituidos que tienen 1-20 átomos de carbono, de preferencia 1-10 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituidos ilustrativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos por uno o más tales como 2 o 3 de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxi,

alquiloalcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, guanidinio, heterociclilo incluyendo
5 indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo, y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a aquellos grupos alquilo opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, teniendo 1-7, de preferencia 2-4 átomos de carbono.

10 El término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "alquenilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores teniendo por lo menos dos átomos de carbono y además conteniendo un doble enlace de carbono a carbono en el
15 punto de unión. Se prefieren grupos que tengan 2-4 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tengan por lo menos dos átomos de carbono y además conteniendo un triple enlace de carbono a carbono en el
20 punto de unión. Se prefieren grupos que tengan 2-4 átomos de carbono.

El término "alquileno" se refiere a un puente de cadena recta de 4-6 átomos de carbono conectados a través de enlaces individuales, por ejemplo, $-(CH_2)_x$, en donde x es 4-6, que puede
25 ser interrumpido con uno o más átomos heterogéneos seleccionados

de O, S, S(O), S(O)₂ o NR, en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo o aralcoxycarbonilo, o el alquilenos puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, oxo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, opcionalmente sustituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces de carbono a carbono, o el cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo monocíclicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares.

Grupos hidrocarburo bicíclicos ilustrativos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo tricíclicos ilustrativos incluyen adamantilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-.

El término "alcanoilo" se refiere a alquilo-C(O)-.

El término "alcanoiloxi" se refiere a alquilo-C(O)-O-.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a
5 alquilo-NH y (alquilo)₂N-, respectivamente.

El término "alcanoilamino" se refiere a alquilo-C(O)-NH-.

El término "alquiltio" se refiere a alquilo-S-.

El término "trialquilsililo" se refiere a (alquilo)₃Si-.

El término "trialquilsililoxi" se refiere a (alquilo)₃SiO-.

10 El término "alquiltiono" se refiere a alquilo-S(O)-.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilo-S(O)₂-.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a alquilo-O-C(O)-.

El término "alcoxycarboniloxi" se refiere a alquilo-O-C(O)O-.

El término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquilo-NHC(O)-,
15 (alquilo)₂NC(O)-, arilo-NHC(O)-, alquil(arilo)-NC(O)-, heteroarilo-
NHC(O)-, alquil(heteroarilo)-NC(O)-, aralquilo-NHC(O)-,
alquil(aralquilo)-NC(O)-, y similares.

El término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquilo-
NHS(O)₂-, (alquilo)₂NS(O)₂-, arilo-NHS(O)₂-, alquil(arilo)-NS(O)₂-,
20 (arilo)₂NS(O)₂-, heteroarilo-NHS(O)₂-, aralquilo-NHS(O)₂-,
heteroaralquilo-NHS(O)₂, y similares.

El término "sulfonamido" se refiere a alquilo-S(O)₂-NH-, arilo-
S(O)₂-NH-, aralquilo-S(O)₂-NH-, heteroarilo-S(O)₂-NH-,
heteroaralquilo-S(O)₂-NH-, alquilo-S(O)₂-N(alquilo)-, arilo-S(O)₂-
25 N(alquilo)-, aralquilo-S(O)₂-N(alquilo)-, heteroarilo-S(O)₂-N(alquilo)-,

heteroaralquilo-S(O)₂-N(alquilo)-, y similares.

El término "sulfonilo" se refiere a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, y similares.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, que tienen de 6-12 átomos de carbono en la porción anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo y tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, tal como opcionalmente alquilo sustituido, 10 trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanilo, arilo, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, heterocíclico, y similares.

El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente 15 sustituido como se describe de acuerdo con arilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "aralcanoilo" se refiere a aralquilo-C(O)-.

El término "aralquiltio" se refiere a aralquilo-S-.

20 El término "aralcoxi" se refiere a cualquier grupo unido directamente a través de un grupo alcoxi.

El término "arilsulfonilo" se refiere a arilo-S(O)₂-.

El término "ariltio" se refiere a arilo-S-.

El término "aróilo" se refiere a arilo-C(O)-.

25 El término "aroilo" se refiere a arilo-C(O)-O-.

El término "arilamino" se refiere a arilo-C(O)-NH-.

El término "ariloxycarbonilo" se refiere a arilo-O-C(O)-.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, totalmente saturado o insaturado, aromático o no aromático, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene por lo menos un átomo heterogéneo en por lo menos un anillo que contenga un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un átomo heterogéneo puede tener 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los átomos heterogéneos de nitrógeno y azufre opcionalmente también pueden ser oxidados. El grupo heterocíclico puede estar unido a un átomo heterogéneo o un átomo de carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, y similares.

Grupos heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, dihidroidolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, 5 tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol- 10 2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, 15 xantenilo, carbolinilo, y similares.

El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de los siguientes:

- 20 (a) alquilo;
- (b) hidroxí (o hidroxí protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino opcionalmente sustituido, alquilamino o 25 dialquilamino;

- (f) alcoxí;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxi;
- (i) heterociclooxi;
- 5 (j) alcoxycarbonilo, tal como alcoxycarbonilo inferior no sustituido;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- 10 (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alcanilooxi;
- (q) aroiloxi;
- (r) ariltio;
- 15 (s) ariloxi;
- (t) alquiltio;
- (u) formilo;
- (v) carbamoilo;
- (w) aralquilo; y
- 20 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxí, hidroxí, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

El término "heterociclooxi" denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a grupos
25 heterocíclicos no aromáticos como se describió anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, 5 piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo y similares, opcionalmente sustituidos por, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroarilo-S(O)₂-.

10 El término "heteroarilo" se refiere a heteroarilo-C(O)-.

El término "heteroaroilamino" se refiere a heteroarilo-C(O)NH-.

El término "heteroarilo" se refiere un grupo heteroarilo unido a través de un grupo alquilo.

15 El término "heteroaralcanoilo" se refiere a heteroaralquilo-C(O)-.

El término "heteroaralcanoilamino" se refiere a heteroaralquilo-C(O)NH-.

El término "acilo" se refiere a alcanoilo, aroilo, heteroarolio, aralcanoilo, heteroaralcanoilo y similares.

20 El término "acilamino" se refiere a alcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino, heteroaralcanoilamino, y similares.

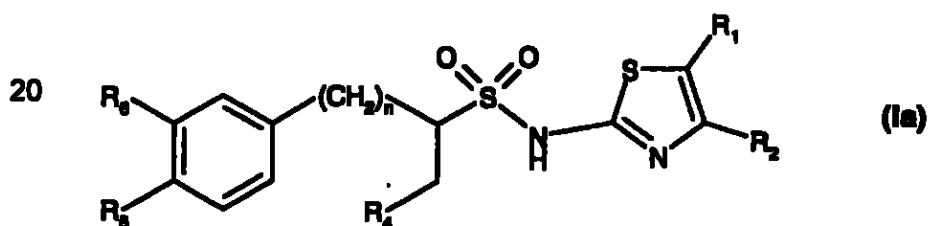
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son sales formadas con ácidos, principalmente 25 sales de adición de ácido, tales como de ácidos minerales, ácidos

carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido metansulfónico y ácido maleico.

Similarmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales formadas con bases, principalmente sales catiónicas, tales como sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, así como sales de amonio, por ejemplo, sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio tris(hidroximetil)-metilamonio, y sales con aminoácidos que proporcionan el grupo ácido constituyen parte de la estructura.

La presente invención proporciona derivados de tiazol de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para preparar dichos compuestos, y métodos para tratar condiciones mediadas por glucocinasa a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (I) tienen la fórmula:



en donde:

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

25 R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_6 y R_8 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

5 R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileo que junto con el átomo de
10 nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se prefieren los compuestos de la fórmula (Ia), en donde:

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (Ia), en donde:

R_4 ciclopentilo;

n es cero;

R_6 es hidrógeno o halógeno;

25 R_5 es $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior,

5 preferiblemente hidrógeno, muy preferiblemente W es un enlace;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o

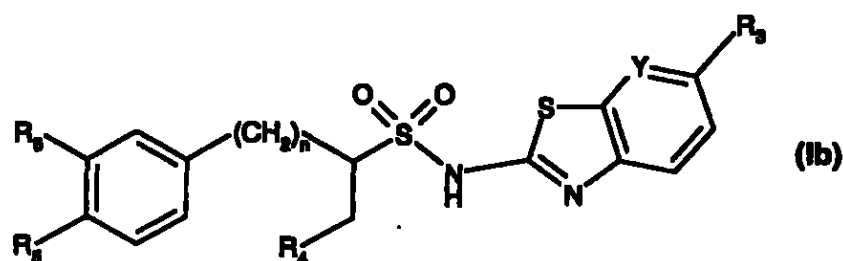
R_{10} y R_{11} combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

10 n es cero o un entero de 1 a 5;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (I) tienen la fórmula:

15



20 en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcóxicarbonilo;

25 R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

5 R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de
10 nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

Y es CH o nitrógeno;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (Ib), en donde:

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (Ib), en donde

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

25 R_6 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;

R_5 es $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

5 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior,

muy preferiblemente W es un enlace;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o

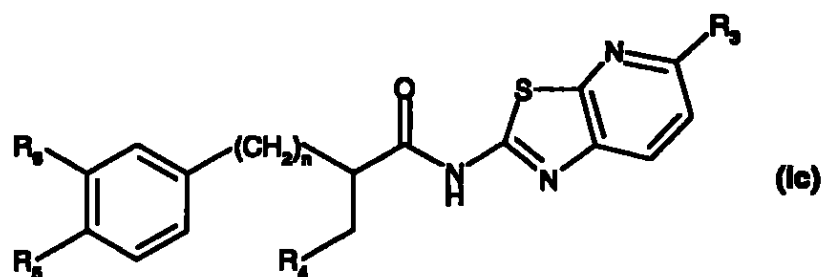
R_{10} y R_{11} combinados, son alquileo que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

10 m es cero o un entero de 1 a 5;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula (I) tienen la fórmula:

15



20 en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcóxicarbonilo;

25 R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

30
25

átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_6 y R_8 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

5 R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de
10 nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se prefieren los compuestos de la fórmula (Ic), en donde:

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (Ic), en donde

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

R_8 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;

25 R_6 es $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior,

5 muy preferiblemente, W es un enlace;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o

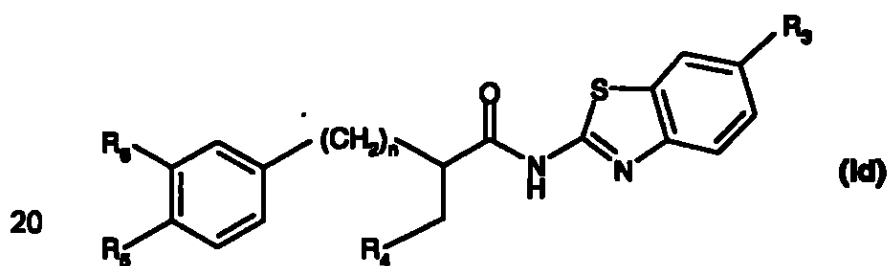
R_{10} y R_{11} combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

10 o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos preferidos de la fórmula (1c) como se describió anteriormente, en donde R_3 es hidrógeno o alcoxi.

15 En otra modalidad más, los compuestos de la fórmula (I) tienen la fórmula:



en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, 25 alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o

alcoxicarbonilo;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

5 R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

15 siempre que: (1) R_5 y R_6 no sean halógeno cuando n sea cero; o (2) R_5 no sea $-S(O)_2R_7$, en donde R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde m es cero, W sea un enlace y R_{10} sea alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cuando n sea cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (Id), en donde:

R_4 es ciclopentilo;

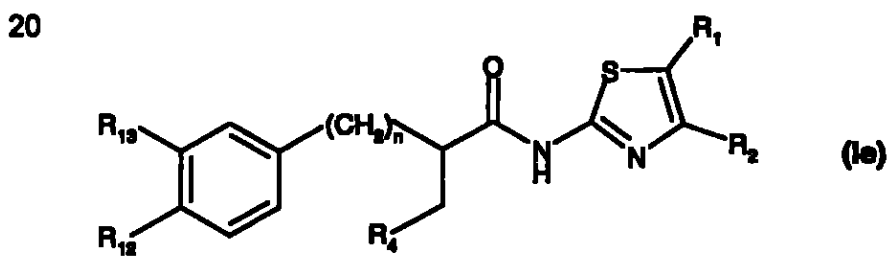
n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (Id), en donde

- R_4 es ciclopentilo;
- n es cero;
- 5 R_6 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;
- R_8 es $-S(O)_2R_7$, en donde
- R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde
- R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;
- W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde
- 10 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior,
- muy preferiblemente W es un enlace;
- R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o
- R_{10} y R_{11} combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;
- 15 m es cero o un entero de 1 a 5;
- o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (I) tienen la fórmula:



25 en donde:

34
29

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

5 R_{14} , $-C(O)R_{14}$, o $-S(O)_2R_{14}$, en donde

R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R_{15} es cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o R_{15} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

15 siempre que: (1) R_{12} y R_{13} ambos no sean hidrógeno, halógeno, ciano o combinaciones de los mismos; (2) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero; (3) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde R_8 y R_9 son hidrógeno, m es 1 y W es un
20 enlace cuando n es cero; (4) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es O cuando n es cero; o (5) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (Ie), en donde

R_4 es ciclopentilo,

n es cero,

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula
(Ie), en donde:

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

10 R_6 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;

$R_5 - S(O)_2 R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8 R_9)_m - W - R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

15 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior,

muy preferiblemente W es un enlace;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; o

R_{10} o R_{11} combinados, son alquileo que junto con el átomo de
nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

20 m es cero o un entero de 1 a 5;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención que dependen de la naturaleza
de los sustituyentes, pueden poseer uno o más centros asimétricos.

25 Los diastereoisómeros resultantes, isómeros ópticos, es decir,

enantiómeros e isómeros geométricos, y sus mezclas, están abarcados por la presente invención. Son preferidos los compuestos de la presente invención en donde el sustituyente en el átomo de carbono adyacente al grupo amida o sulfonamida presenta la configuración R.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados acoplando aminas de la fórmula:



10

o sales de adición de ácido de los mismos, en donde Q' representa Q como se definió aquí anteriormente, o Q' es un grupo que se convierte a Q, con un compuesto de la fórmula:

15



en donde R' representa R como se definió aquí anteriormente, o R' es un grupo que se convierte a R, y Lg₁ es un grupo saliente, por ejemplo, cloruro, en presencia de una base tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), N-metilmorfolina (NMM) o piridina, y un solvente orgánico, tal como diclorometano (DCM), N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo o tetrahidrofurano (THF). La reacción debe ser conducida a temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente -4°C a aproximadamente 30°C. Las aminas de la fórmula (II) y los

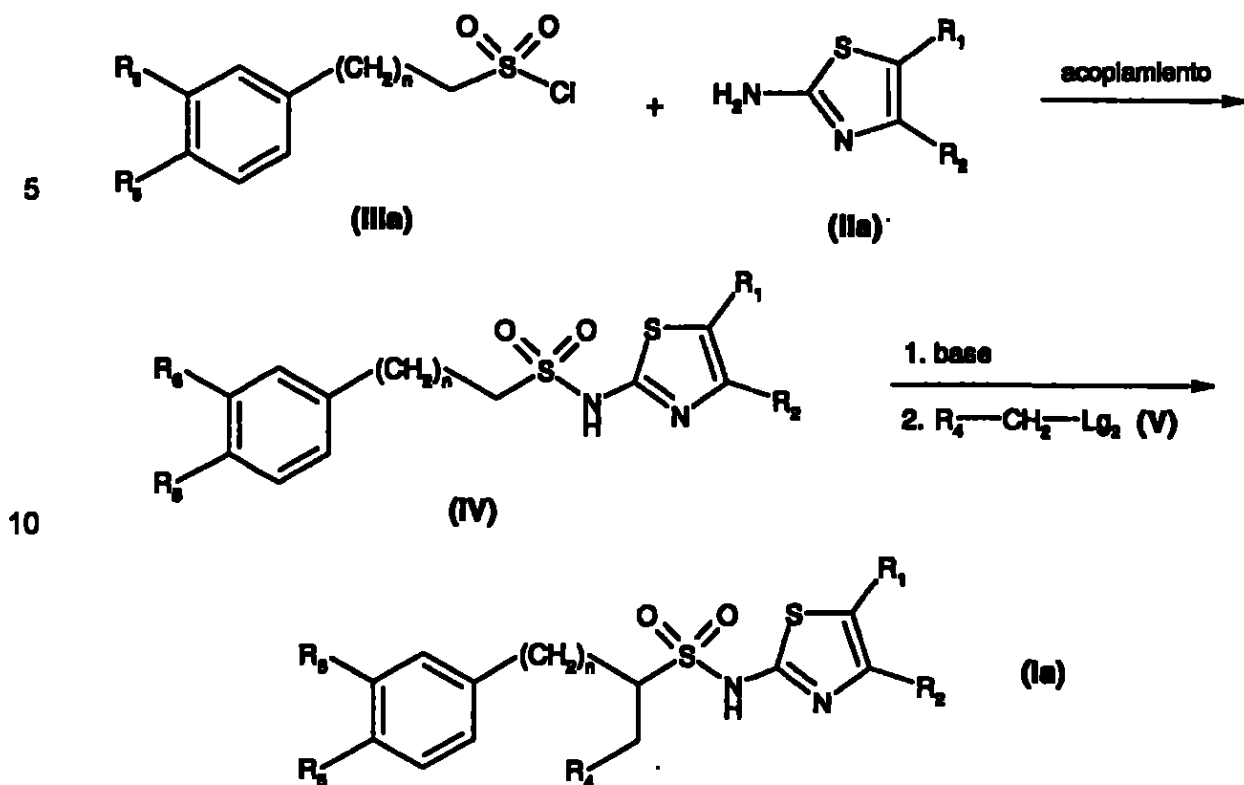
20

25

compuestos de la fórmula (III) están ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando métodos descritos aquí en los ejemplos, o sus modificaciones, o utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

5 Por ejemplo, como se ilustra en el Esquema 1, los cloruros de sulfonilo de la fórmula (IIIa), en donde R_4 , R_5 , R_6 y n tienen los significados definidos aquí pueden ser acoplados con las aminas de la fórmula (IIa), en donde R_1 y R_2 son como se definieron aquí, en presencia de una base, por ejemplo, piridina, para dar las
10 sulfonamidas de la fórmula (IV). Después, las sulfonamidas de la fórmula (IV) pueden ser tratadas con una base, tal como hidruro de sodio, diisopropiletilamina de litio (LDA) o bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), preferiblemente LDS, seguido por un agente de alquilación de la fórmula (V) en donde R_4 tiene el significado definido
15 aquí, y Lg_2 representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro o yoduro, para dar los compuestos de la fórmula (Ia). El paso de alquilación de preferencia se conduce en un solvente orgánico polar, tal como PHF, DMF, N-metilpirrolidona (NMP), o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), o en una mezcla de sus
20 solventes.

Esquema 1



15

Similarmente, como se ilustra en el Esquema 2, los cloruros de ácido de la fórmula (IIIb), en donde R_4 , R_5 , R_6 y n tienen los significados definidos aquí, pueden ser acoplados con las aminas de la fórmula (IIa), en donde R_1 y R_2 son como se definieron aquí, en presencia de una base, por ejemplo, piridina para dar las amidas de la fórmula (Ia). Se pueden preparar cloruros de ácido de la fórmula (IIIb) como se ilustra en el Esquema II, o utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ésteres de la fórmula (VI), en donde R_{16} es alquilo inferior, preferiblemente metilo o etilo, pueden ser tratados con una base tal como hidruro de sodio, LDA o

20

25

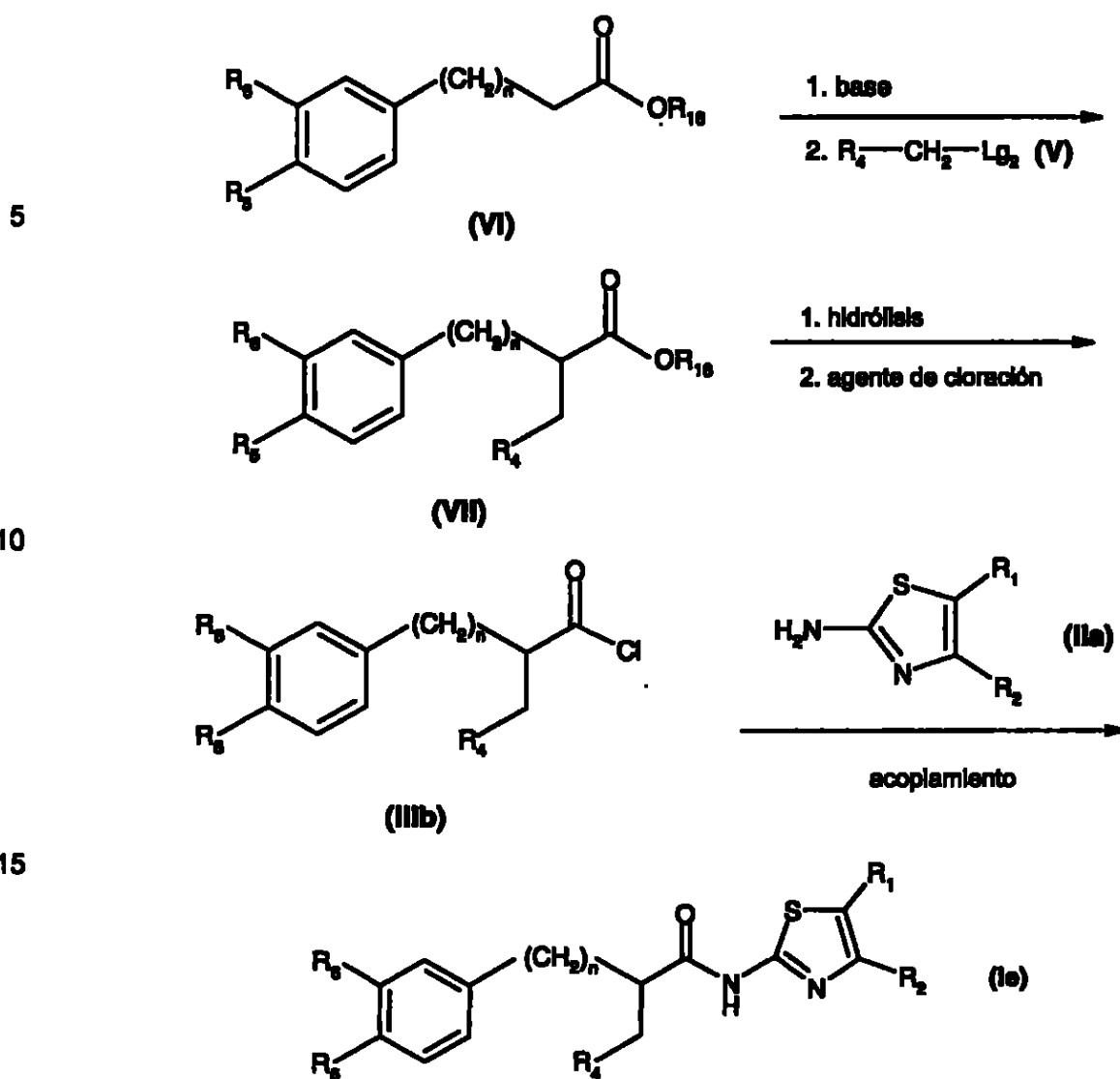
LHMDS, preferiblemente LDA, seguido por un agente de alquilación de la fórmula (V), en donde R_4 tiene el significado predefinido aquí, y Lg_2 representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro o yoduro, para dar los compuestos de la fórmula (VII). El paso de alquilación preferiblemente se conduce en un solvente orgánico polar, tal como THF, DMF, NMP o DMPU, o en una mezcla de sus solventes. Los compuestos de la fórmula (VII) después pueden ser hidrolizados, por ejemplo, en presencia de una base acuosa tal como hidróxido de sodio, de litio o de potasio y un solvente orgánico tal como THF o alcohol inferior, preferiblemente metanol o etanol. Los ácidos carboxílicos resultantes después pueden ser tratados con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo para dar los cloruros de ácido de la fórmula (IIlb).

15

20

25

Esquema 2



20 Además de los cloruros de ácido, se pueden utilizar otros derivados activados de ácidos carboxílicos, por ejemplo, bromuros y fluoruros de ácido, anhídridos mixtos, alquilésteres inferiores, y ésteres activados de los mismos, y aductos formados con agentes de acoplamiento, tales como clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-

25 carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y similares. Preferiblemente los anhídridos mixtos son de ácido piválico, o alquilemiésteres inferiores de ácidos carbónicos, tales como
5 análogos de etilo o isobutilo. Los ésteres activados incluyen, por ejemplo, succinimido, ftalimido o 4-nitrofenilésteres. Los ácidos carboxílicos pueden ser convertidos a sus derivados activados utilizando los métodos descritos aquí, o sus modificaciones, o usando métodos bien conocidos en la técnica.

10 Los procedimientos descritos anteriormente pueden ser conducidos bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

En los compuestos a partir de los intermediarios que son convertidos a los compuestos de la invención en la forma descrita
15 aquí, los grupos funcionales presentes, tales como amino, tiol, carboxilo y grupos hidroxilo, opcionalmente son protegidos a través de grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones
20 moderadas a los grupos libres de amino-tiol, carboxilo e hidroxilo sin que la estructura molecular sea destruida o se presenten otras reacciones laterales no deseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es con el fin de proteger a los grupos funcionales de reacciones indeseadas con
25 componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para

42
37

realizar una transformación química deseada. La necesidad y la elección de grupos protectores para una reacción particular son conocidos por aquellos expertos en la técnica y dependen de la naturaleza del grupo funcional que será protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción.

Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y remoción se describen en, por ejemplo, McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sintesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las acciones antes mencionadas son realizadas de acuerdo con métodos estándares, en presencia o ausencia del diluyente, preferiblemente, tal como los inertes a los reactivos y sus solventes, de catalizadores, agentes de condensación y otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, bajas temperaturas, temperatura ambiente (RT, según sus siglas en inglés), o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o súper-atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se establecen en los ejemplos ilustrativos anexos.

La invención además proporciona cualquier variedad de procedimientos presentes, en donde un producto intermediario que se tiene en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida, y los pasos restantes son realizados, o en donde los

materiales de partida se forman in situ bajo condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también
5 pueden ser convertidos entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos per se.

La invención también se refiere a cualesquiera materiales de partida novedosos, intermediarios de procedimientos para su fabricación.

10 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o sus mezclas, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.
15 Los isómeros posibles anteriores o sus mezclas están dentro del alcance de esta invención.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros pueden ser separadas con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, a los isómeros geométricos u ópticos puros,
20 diaestereómeros, racematos, por ejemplo, a través de cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos a través de métodos conocidos, por ejemplo, a través de la separación
25 de sus sales diaestereoméricas, obtenidas como un ácido o base

ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico
opcionalmente activo. en particularmente, la porción tiazolilo puede
ser empleada para resolver los compuestos de la presente invención
a sus antípodos ópticos, por ejemplo, a través de cristalización
5 fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por
ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil
tartárico, ácido di-O,O'-p-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido
málico, o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos
también pueden ser resueltos a través de cromatografía quiral, por
10 ejemplo, cromatografía de líquido de alta presión (HPLC) utilizando
un adsorbente quiral.

Finalmente, los compuestos de la invención se pueden obtener
ya sea en la forma libre, o como una sal de los mismos si están
presentes grupos formadores de sal o como sus derivados de
15 profármaco.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos
ácidos pueden ser convertidos a sales con bases farmacéuticamente
aceptables. Dichas sales incluyen sales de metal alcalino, como
sales de sodio, de litio y de potasio; sales de metal alcalino térreo,
20 como sales de calcio y de magnesio; sales de amonio, con bases
orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina,
sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina y
sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina,
Ilsina y similares. Las sales pueden ser formadas utilizando métodos
25 convencionales, ventajosamente en presencia de un solvente etéreo

o alcohólico, tal como alcohol inferior. A partir de las últimas soluciones, las sales pueden ser precipitadas con éteres, por ejemplo, éter dietílico. Las sales resultantes pueden ser convertidas a los compuestos libres a través de tratamiento con ácido. Estas y
5 otras sales también pueden ser utilizadas para la purificación de los compuestos obtenidos.

Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos, en particular, la porción tiazolilo, pueden ser convertidos a las sales de adición de ácido, en especial sales farmacéuticamente aceptables.
10 Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C₁-C₄)-alcancarboxílicos que, por ejemplo, están no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como
15 ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácido sulfónicos orgánicos, tales como
20 ácidos (C₁-C₄), alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metansulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, a través de halógeno). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metan sulfónico.

Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la
25 invención son derivados de dichos compuestos que después de la

administración liberan el compuesto de origen in vivo a través de algunos procedimientos químicos o fisiológicos, por ejemplo, un profármaco es producido al pH fisiológico o a través de la acción enzimática y es convertido al compuesto de origen. Los derivados de profármaco ilustrativos son, por ejemplo, ésteres de los ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene el significado definido aquí. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptable que se convierten a través de solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico de origen, por ejemplo, alquil ésteres inferiores, cicloalquil ésteres, alquenil ésteres inferiores, bencil ésteres, alquil ésteres inferiores mono- o di-sustituídos, tales como los alquil ésteres ω -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior)-inferiores, los alquil ésteres inferiores α -(alcanoiloxi inferior, alcóxicarbonilo inferior o bi-alquilamino carbonilo inferior), tal como el pivaloiloxi metil éster, y similares, convencionalmente utilizados en la técnica.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres, los derivados de profármaco y los compuestos en la forma de sus sales, cualquier compuesto que sea referido en este contexto, un derivado de profármaco y una sal correspondiente también se pretende, siempre que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos o incluir otros solventes

utilizados para su cristalización.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral, a mamíferos, incluyendo el ser humano, para activar glucocinasa, y para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa. Dichas condiciones incluyen tolerancia dañada a glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad. Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del mismo junto con o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para su aplicación enteral o parenteral. Se prefieren las tabletas y cápsulas de gelatina comprendiendo el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o glicol polietilénico; para tabletas también aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona; y si se desea agentes de desintegración, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o sus sal de sodio; o mezclas efervescentes; y/o

absorbentes; colorantes; saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones isotónicas, y ventajosamente también se preparan supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener auxiliares, tales como agentes de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsificación, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores de pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0.1-75%, de preferencia alrededor de 1-50% del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables que se pueden absorber para ayudar a pasar a través de la piel del huésped. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y pre-determinada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, ya sea solo o en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva según soportado en la técnica. Dichos agentes terapéuticos incluyen insulina derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina, tales como sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos de receptor de sulfonilurea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos PPAR α y/o PPAR γ (proliferador de peroxisoma-receptor activado), tales como MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 o tiazolidindionas tales como rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona; sensibilizadores de insulina, tales como inhibidores de proteína de tirosina-fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (cinasa-3 de sintasa-glicógeno) tales como ligandos SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 o RXR tales como GW-0791, AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como T-1095, inhibidores de fosforilasa A de glicógeno, tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como ascarbosa; GLP-1 (péptido-1 de tipo glucagon), análogos de GLP-1, tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como LAF237; agentes hipolipidémicos, tales como la coenzima A de 3-hidroxi-3-metil-glutarilo (HMG-CoA), inhibidores de reductasa, por ejemplo,

50
45

lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, rosuvastatin, fluindostatin y rivastatin, inhibidores de sintasa de escualeno o ligandos de FXR (receptor X 5 farmesoide) y LXR (receptor X de hígado), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina, agentes contra obesidad, tales como orlistat, agentes anti-hipertensivos, agentes inotrópicos y agentes hipolipidémicos, por ejemplo, diuréticos de lazo tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de enzima de 10 conversión de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPase, tal como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y 15 fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular, valsartan; bloqueadores de receptor β -adrenérgicos, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como 20 digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil. Otros compuestos antidiabéticos específicos se describen por Patel Mona (Expert Opin Investig Drug, abril 2003; 1(4):623-33), en las Figuras 1 a 7, que se 25 incorpora aquí por referencia. Un compuesto de la presente

51
46

invención puede ser administrado ya sea simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea en forma separada a través de la misma ruta o de una ruta diferente de administración o en conjunto en la misma formulación farmacéutica.

5 La estructura de los agentes activos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de bases de datos, por ejemplo, de Patents Internacional (por ejemplo, IMS World Publications). Su contenido correspondiente se incorpora aquí
10 por referencia.

De esta manera, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente
15 aceptables.

En un aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro
20 agente terapéutica, de preferencia seleccionado de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra obesidad, agentes anti-hipertensivos o agentes inotrópicos, muy preferiblemente de antidiabéticos o agentes hipolipidémicos, como se describió anteriormente.

25 Una composición farmacéutica como se describió anteriormente

se utiliza como un medicamento.

El uso de una composición farmacéutica o combinación como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa, preferiblemente tolerancia dañada a glucosa, diabetes 5 de Tipo 1 o de Tipo 2, resistencia a insulina, dislipidemia, síndrome X metabólico y obesidad, preferiblemente diabetes de Tipo 2, tolerancia dañada a glucosa y obesidad.

Una composición farmacéutica como se describió anteriormente 10 es para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa, preferiblemente tolerancia dañada a glucosa, diabetes de de Tipo 1 o de Tipo 2, resistencia a insulina, dislipidemia, síndrome X metabólico, y obesidad.

Una dosis unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 15 kg puede contener de entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente de entre aproximadamente 5-500 mg del ingrediente activo. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) depende de la especie del animal de sangre caliente (mamífero), el peso del cuerpo, la edad y condición individual, la 20 forma de administración y el compuesto involucrado.

Los compuestos de la presente invención son activadores de glucocinasa, y de esta manera pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa, como se describió aquí, por ejemplo, tolerancia dañada a glucosa, 25 diabetes de Tipo 2, resistencia a insulina, dislipidemia, síndrome X

metabólico, y obesidad.

De esta manera, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere a:

- Un compuesto de la invención para usarse como un medicamento.
- El uso de un compuesto de la invención para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa.
- Una composición farmacéutica para utilizarse en condiciones asociadas con actividad de glucocinasa, que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para lo mismo.
- Un método para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en un aspecto más:

- Una combinación terapéutica, por ejemplo, un equipo, un equipo de partes, por ejemplo, para utilizarse en cualquier método definido aquí, que comprenda un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que será utilizada concomitantemente o en secuencia por lo menos una composición farmacéutica que comprenda por lo menos otro agente

terapéutico, preferiblemente seleccionado de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra obesidad, agentes anti-hipertensivos o agentes inotrópicos. El equipo puede comprender instrucciones para su administración.

5 - Un equipo de partes que comprenda:

(i) una composición farmacéutica de la invención, (ii) una composición farmacéutica que comprenda un compuesto seleccionado de un antidiabético, agente contra obesidad, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico o agente hipolipidémico, o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

- Un método como se definió anteriormente, que comprenda la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, una cantidad terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I en
15 forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco siendo un antidiabético, agente contra obesidad, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico o agente hipolipidémico, por ejemplo, como se indicó anteriormente.

20 Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra a un mamífero con la necesidad del mismo.

Preferiblemente, el compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la activación de actividad de glucocinasa.

25 De preferencia, las condiciones asociadas con la actividad de

glucocinasa de seleccionan de tolerancia dañada a glucosa, diabetes de Tipo 1 o de Tipo 2, resistencia a insulina, dislipidemia, síndrome X metabólico y obesidad, muy preferiblemente diabetes de Tipo 2, tolerancia dañada a glucosa y obesidad.

5 Un método o uso de acuerdo con la presente invención que comprende administrar dicho compuesto en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antidiabético, agente contra obesidad, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico o agente hipolipidémico.

10 Un método o uso de acuerdo con la invención que comprende administrar dicho compuesto en la forma de una composición farmacéutica como se describe aquí.

 Como se utiliza a través de la especificación en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes
15 formas o modos de tratamiento conocidos por aquellos expertos en la técnica, y en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, de retraso de progresión y paliativo.

 Las propiedades antes citadas se pueden demostrar en pruebas in Vitro e in vivo utilizando mamíferos, ventajosamente, por ejemplo,
20 ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Dichos compuestos pueden ser aplicados in Vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo ya sea enteral, parenteral, ventajosamente intravenosamente, por ejemplo, como una
25 suspensión o en una solución acuosa. La dosis in Vitro puede variar

entre concentraciones de aproximadamente 10^{-2} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg, de preferencia de entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser analizada a través de los siguientes métodos o métodos bien conocidos en la técnica.

La activación de glucocinasa in Vitro puede ser determinada midiendo la activación de GST-GK recombinante a través de un compuesto de la presente invención en ausencia o presencia de GKRP, un inhibidor de proteína Da de 68,000 de GK. En estos ensayos, la formación de glucosa-6-fosfato se acopla directamente a la formación de tiónADH. El GST-GK cataliza la reacción de glucosa y Mg-ATP para producir glucosa-6-fosfato y ADP. La deshidrogenada de glucosa-6-fosfato (G6PDH) reduce la tionicotinamida (tiónAD) a tiónADH. El ensayo mide la formación de NADH a 405 nm.

Los componentes básicos del ensayo GK son los siguientes: 25 mM HEPES (pH 7.1), 25 mM KCl, 2.5 mM $MgCl_2$, 1 mM ATP (Sigma A-5394), 1 mM DTT, 1 mM DTT, 1 mM tiónAD (Sigma T.7375), 80 unidades/ml G6PDH (Sigma G-5885), 10 mM glucosa y 8.7 mg/ml GST-GK (110 nM). Para analizar la inversión de inhibición de GK a través de GKRP, se agregaron a estos componentes de ensayo 20 μ M de fructosa-1-fosfato (F-6-P) y 25 μ g/ml de GKRP recombinante (370 nM). El F-1-P a 1 μ M se utilizó como un control en el ensayo de

57
52

GK/GKRP. El F-1-P invierte la inhibición de GST-GK a través de GKRP.

El ensayo se realizó en placas de fondo redondo de 96 cavidades, estándares, y el volumen de ensayo total fue de 25 μ l.

5 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100% y se agregaron 0.5 μ l del compuesto diluido en DMSO al 100% a la placa de ensayo. Se agregaron reactivos de ensayo (24.5 μ l) utilizando una plataforma robótica Zymark. El regulador de pH, conteniendo HEPES, $MgCl_2$, KCl, tiorNAD, G6PDH, F-6-P, glucosa, GKRP y GST-GK, se

10 agregaron (5 μ l) utilizando la pipeta manual de 8 canales Zymark. La reacción después se inició agregando 19.5 μ l de regulador de pH conteniendo HEPES, $MgCl_2$, KCl, DTT y ATP, utilizando la estación de adición de reactivo Zymark/módulo de adición de reactivo. Las placas después se suministraron a través del brazo XP de Zymark a

15 un lector de placa Thermomax y leyó cinéticamente durante 3 minutos a 405 nm a temperatura ambiente. Las unidades se expresaron como densidad mili-óptica por minuto (mOD/min).

La activación de glucocinasa en hepatocitos de rata puede ser determinada como sigue:

20 Se aislaron hepatocitos a través de perfusión de colagenasa de los hígados de ratas Harlan Sprague-Dawley machos con ayuno nocturno (Charles River Laboratorios, Raleigh, NC) como se describió previamente (ver Berry y otros, J. Cell Biol., Vol. 43, págs. 506-520 (1969)). Las células se lavaron 3 veces cada una con 100 ml

25 de medio de Eagle modificado con Dulbecco libre de glucosa (DMEM,

Gibco BRL) conteniendo suero de bovino fetal al 5% (FBS) y después se suspendió en DMEM libre de glucosa/FBS al 5%. Las células se colocaron en las placas de 24 cavidades cubiertas con colágeno (Becton Dickinson) a una densidad de $\times 10^5$ células/cavidad en 1 ml del medio E de William (Sigma) suplementado con FBS al 5%, y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5%/aire al 95%. Después de la unión de célula (aproximadamente 4 h) el medio se reemplazo con DMEM libre de suero conteniendo 5 mM de glucosa y 10 nM de dexametasona (Sigma), y las células se cultivaron adicionalmente durante 18-20 horas antes de uso.

La velocidad de fosforilación de la glucosa se determinó a través de la liberación de ³H₂O a partir de [2-³H]glucosa. El medio de los hepatocitos cultivados se removió, y las células se pre-incubaron en 150 µl de DMEM libre de suero fresco conteniendo 5 mM de glucosa y el compuesto (1, 10 y 30 µM) o DMSO durante 3 horas a 37°C. La concentración final de DMSO es de 0.2%. El medio después se removió y se agregaron 150 µl de una mezcla fresca de DMEM/5 mM de glucosa, conteniendo el compuesto o DMSO, y de 1 µCi de [2-³H]glucosa (NEN). Como un control positivo para la estimulación de fosforilación de glucosa, las células fueron pre-incubadas en un DMEM libre de suero/medio de 5 mM de glucosa conteniendo DMSO durante 3 horas y después se incubaron durante 1 hora en un medio de glucosa etiquetada conteniendo 0.5 mM de fructosa/DMSO (precursor de F-1-P, AnalaR® de BDH). Todas las condiciones se probaron por cuadruplicado, en donde una cavidad por placa recibió

200 μ l del medio apropiado más glucosa etiquetada (en lugar de 150 μ l) de los cuales 50 μ l se removieron inmediatamente y se colocaron en un tubo de microcentrifugación de 1.2 ml (Costar) conteniendo 10 μ l de 1 N HCl. La muestra se utilizó como un punto de tiempo de 0 minutos para determinar la liberación anterior de $^3\text{H}_2\text{O}$ (valores de intercambio). Después de la adición de los medios de glucosa etiquetada, los hepatocitos se incubaron a 37°C en un oscilador de movimiento lento durante 1 hora.

Al término de la incubación, se recogieron 50 μ l del medio de cultivo en los tubos de microcentrifugación conteniendo 10 μ l de 1 N HCl, y la determinación de $^3\text{H}_2\text{O}$. Los tubos se dejaron sin tapar y cada uno se colocó dentro de un frasco de cintilación de vidrio de 20 ml (Wheaton), conteniendo 1.5 ml de agua desionizada. Los frascos se taparon herméticamente y se incubaron a 37°C en un incubador seco durante 2 días (el $^3\text{H}_2\text{O}$ de la mezcla de reacción se equilibró con el agua en el frasco). Se generó una curva estándar utilizando de $[\text{}^3\text{H}]\text{H}_2\text{O}$ (NEN) para corregir el intercambio. Se agregaron alícuotas de 50 μ l de diluciones en serie del agua marcada a 10 μ l de 1 N HCl y se realizó el intercambio como se describió para las muestras (típicamente alrededor de 90% de intercambio fue observado). Los tubos de microcentrifugación después se removieron de los frascos cuidadosamente para reducir al mínimo la remoción de cualquier agua del frasco y después se agregaron a cada frasco 18 ml de cóctel de cintilación (Ready Safe, Beckman Coulter). La etiqueta ^3H recuperada de de $[2\text{-}^3\text{H}]\text{glucosa}$ en el agua se determinó

68
55

utilizando un contador de cintilación modelo LS500 de Beckman, y las cuentas (menos el punto de tiempo 0) se corrigieron para la recuperación de $^3\text{H}_2\text{O}$. La cantidad de glucosa des-titulada en nanomoles/hora por 10^6 células, fue calculada, y los resultados se expresaron como porcentaje en incremento sobre el control de DMSO.

Los compuestos de la presente exhiben alta afinidad, selectividad, potencia mejorada así como buena biodisponibilidad oral, perfil farmacocinética y seguridad.

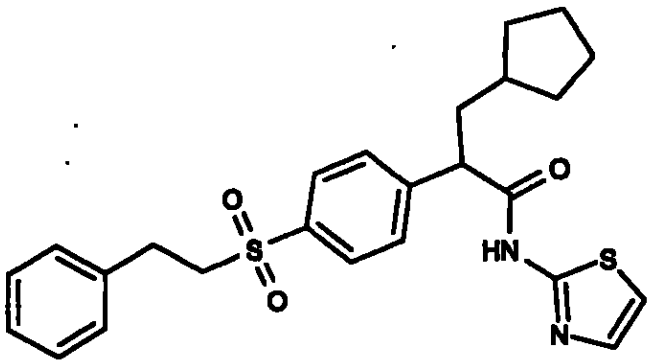
Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de diabetes o IGT, sin el serio riesgo de hipoglicemia, y tienen el potencial de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes, especialmente en individuos con diabetes de tipo 2 o con IGT. De esta manera, los compuestos de la invención podrían ser apropiados para utilizarse en tratamientos a largo plazo, particularmente para utilizarse en diabetes, en prevención de diabetes tal como en pacientes con IGT. Los compuestos exhiben un control más fuerte del nivel de glucosa en el plasma en ayuno, nivel de glucosa en el plasma postprandial, nivel de triglicéridos en suero, nivel de A1c de hemoglobina sin el riesgo serio de hipoglicemia o incremento de masa grasa. Además, exhiben larga duración de acción, tolerabilidad a largo plazo, seguridad y menos picos glicémicos así como un mejor control diario del nivel de insulina en el plasma. Los compuestos tienen la ventaja de aumentar el metabolismo de glucosa hepática, uso de glucosa en el hígado y

secreción de insulina inducida por glucosa de isletas pancreáticas con una mayor eficacia que debe proporcionar mayor eficacia como monoterapia.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no están contruidos como limitantes de la misma. Sino se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizaron bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 50 mmHg y 100 mmHg. La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirmó a través de métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y NMR. Las abreviaciones utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

EJEMPLO 1

3-ciclopentil-2-[4-(2-fenil-etansulfonil)-fenil]-N-tiazol-2-il-proplonamida



A. Ester metílico de ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-proplónico

A una solución de diisopropilamina (25 mmoles, 3.6 ml) en 24

ml de THF y 7.5 ml de metidantona (DMTP) a -78°C se agregó n-BuLi (25 mmoles, 10 ml, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se agregó gota a gota durante 30 minutos éster metílico de ácido 4-metilsulfonilfenil acético (24 mmoles, 5.47 g) en 24 ml de THF y 7.5 ml de DMTP, y la mezcla se agitó durante 90 minutos más. Después se agregó gota a gota yoduro de ciclopentilmetilo (28.9 mmoles, 8.08 g) en 10 ml de THF y la reacción se agitó durante 1 hora a -78°C antes de empezar a calentar a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la reacción se extinguió con agua, se evaporó y después se dividió entre acetato de etilo (EtOAc) y salmuera, y la solución orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite. El material crudo se cromatografió sobre sílice (eluyente: 5%→25% EtOAc en hexanos) para dar éster metílico de ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propiónico.

15

B. Ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propiónico

El compuesto del título A, éster metílico de ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propiónico (17.4 mmoles, 5.4 g) se saponificó bajo condiciones estándares utilizando 1 N de NaOH acuoso en metanol (MeOH) con calentamiento a 60°C en un baño de aceite. El solvente se removió a través de evaporación y el residuo acuoso se acidificó con 6 n de HCl acuoso. El sólido resultante se recogió a través de filtración y se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propiónico como un sólido blanco.

25

C. 3-Ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida

El compuesto del título B, ácido 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propiónico (3.44 mmoles, 1.02 g) se suspendió en 5 ml de cloruro de tionilo con una cantidad catalítica de DMF y se agitó durante 12 horas. La mezcla se evaporó y después se diluyó con tolueno y se volvió a evaporar para dar un aceite que se diluyó con 4 ml de DCM y se agregó a 2-aminotiazol (3.8 mmoles, 0.4 g) en 10 ml de piridina a 0°C y después se agitó durante 12 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con EtOAc y 0.1 N de HCl y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a un aceite. La cromatografía sobre sílice (eluyente: 5%→25% EtOAc en hexanos) proporcionó 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida: ¹H NMR δ 11.7 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8, 2H), 7.55 (d, J = 3.5, 1H), 7.53 (d, J = 8, 2H), 7.10 (d, J = 3.5, 1H), 3.81 (t, J = 7.5, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.1-2.2 (m, 11H).

D. 3-Ciclopentil-2-[4-(2-fenil-etansulfonil)-fenil]-N-tiazol-2-il-propionamida

El compuesto del título C, 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (0.58 mmoles, 220 mg) se disolvió en 15 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se agregó LHMDs (1.2 mmoles, 1.2 ml de una solución de 1.0 M) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. Se agregó bromuro de bencilo (0.6 mmoles, 103 mg, y la

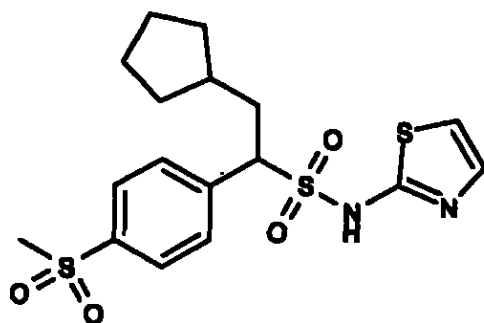
mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas más. la mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y salmuera. La solución orgánica se secó y se evaporó a un aceite. La cromatografía sobre sílice (eluyente: 35% EtOAc en hexanos) proporcionó 3-ciclopentil-2-[4-(2-fenil-etansulfonil)-fenil]-N-tiazol-2-il-propionamida: ^1H NMR δ 11.8 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8$, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.05-7.32 (m, 6H) 3.8 (t, $J = 7.5$, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.0-1.9 (m, 8H); e/z (ES) 469 ($M+1$, 100%).

10

EJEMPLO 2

Tiazol-2-ilamida de ácido 2-ciclopentil-1-(4-metansulfonil-fenil)-etansulfónico

15



20 A. Ácido (4-metansulfonil-fenil)-metansulfónico, sal de sodio

A una solución de 1-clorometil-4-metansulfonil-benceno (48.8 mmoles, 10 g) en 180 ml de agua y 20 ml de DMF se agregó Na_2SO_3 (0.116 mmoles, 14.6 g) y la mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. La reacción se evaporó y el sólido resultante se tituló con etanol para dar ácido (4-metansulfonil-fenil)-metansulfónico crudo, sal de

25

sodio, que se utilizó como tal en el siguiente paso.

B. Cloruro de (4-metansulfonil-fenil)-metansulfonilo

Al compuesto del título A, ácido (4-metansulfonil-fenil)-
5 metansulfónico, sal de sodio, se agregó PCl_5 (10 g) en 200 ml de
cloroformo y la mezcla se agitó durante 48 horas. Los sólidos se
filtraron, el cloroformo se removió mediante evaporación, y el residuo
se tituló con hexanos, y los sólidos se recogieron a través de
filtración para dar cloruro de (4-metansulfonil-fenil)-metansulfonilo.

10

C. C-(4-metansulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-metansulfonamida

A la solución del compuesto del título B, cloruro de (4-
metansulfonil-fenil)-metansulfonilo (1.86 mmoles, 0.5 g) en 5 ml de
piridina se agregó 2-aminotiazol (2.5 mmoles, 0.25 g) y la mezcla se
15 agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con 1 N
HCl acuoso y el producto se recogió en EtOAc, se secó y se
concentró para dar C-(4-metan-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-
metansulfonamida.

20 **D. Tiazol-2-ilamida de ácido 2-ciclopentil-1-(4-metansulfonil-
fenil)-etansulfónico**

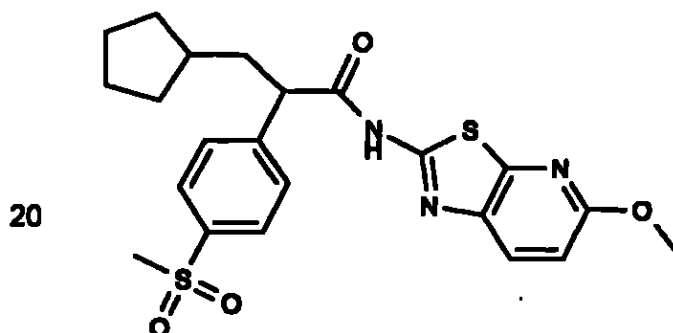
A una solución de diisopropilamina (1.0 mmoles, 0.10 g) en 7
ml de THF y 3 ml de DMPU a 0°C se agregó n-BuLi (0.61 ml, 2.5 en
hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos,
25 después se enfrió a -78°C . El compuesto del título C, C-(4-metan-

61

sulfonil-fenil)-N-tiadiazol-2-il-metansulfonamida (0.693 mmoles, 0.23 g) se agregó, y la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se volvió a enfriar a -78°C, se agregó cloruro de ciclopentilmetilo (0.72 mmoles, 0.15 g) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vació en 1 N HCl acuoso, y el producto se recogió en EtOAc, se secó y se evaporó para dar un aceite naranja. La cromatografía sobre sílice proporcionó tiazol-2-ilamida de ácido 2-ciclopentil-1-(4-metansulfonil-fenil)-etansulfónico: ¹H NMR δ 11.6 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 8, 2H), 7.58 (d, J = 8, 2H), 6.67 (d, J = 4.5, 1H), 6.39 (d, J = 4.5, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.04-2.2 (m, 1H), 1.12-1.61 (m, 10H); e/z (ES) 415 (M+1, 100%).

EJEMPLO 3

3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-proplonamida



A. 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina

Una solución de 6-metoxi-piridin-3-ilamina (40.3 mmoles, 5.0 g) en 10 ml de ácido acético se agregó lentamente a una solución de

62

tiocianato de potasio (205 mmoles, 20 g) en 100 ml de ácido acético a 0°C, seguido por una solución de bromuro (48.8 mmoles, 2.5 ml) en 5 ml de ácido acético. La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El sólido
5 resultante se recogió mediante filtración y se lavó con ácido acético, después se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. El material insoluble se removió a través de filtración y la capa orgánica se secó y se evaporó para dar 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina como un sólido color canela.

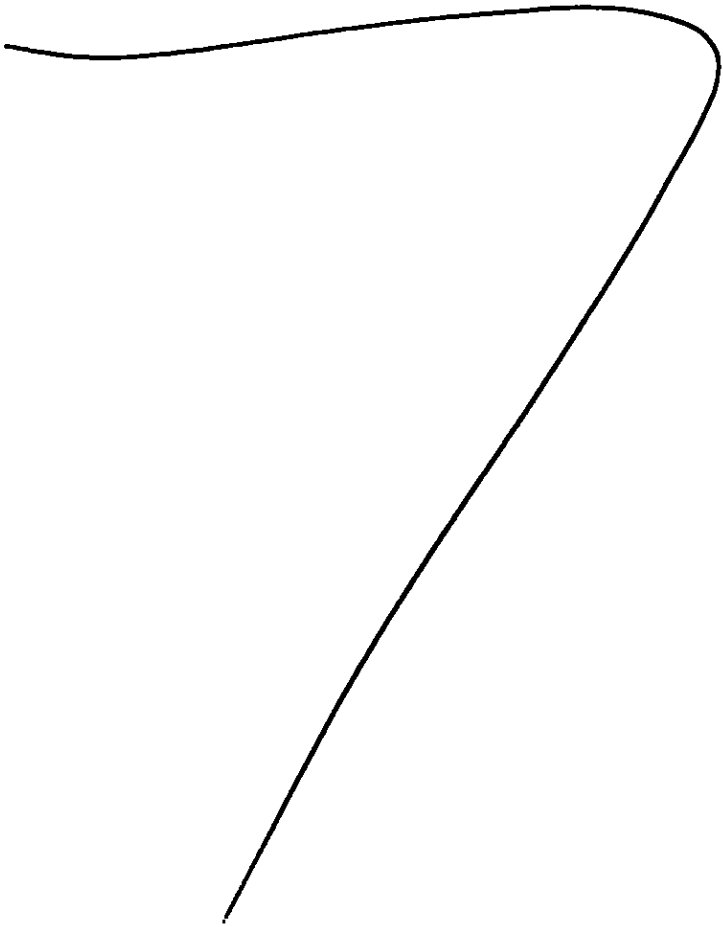
10

B. 3-Ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)-propionamida

A una solución del compuesto del título A, 5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamina (1.22 mmoles, 222 mg) en 3 ml de piridina a 0°C
15 se agregó cloruro de 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionilo (1.02 mmoles, preparado como se describió para la preparación del compuesto del título C en el Ejemplo 1). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas, después se evaporó y el residuo se dividió entre MTBE y 0.1 N HCl acuoso. La solución
20 orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó a un aceite. La cromatografía sobre sílice proporcionó 3-ciclopentil-2-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metoxi-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-propionamida: ¹H NMR δ 9.7 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8, 2H), 6.83 (d, J = 8, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.5, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.1-1.9 (m, 10H); e/z (ES) 460
25

60
63

(M+1, 100%).



REIVINDICACIONES

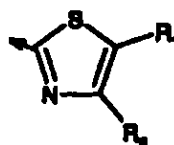
1.- Un compuesto de la fórmula:



en donde:

(i) Q es un radical:

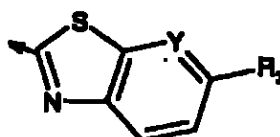
10



en donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno; o

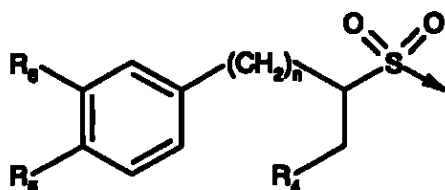
Q es un radical

15



en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcoxycarbonilo; Y es CH o nitrógeno; y

20 R es un radical de la fórmula:



25 en donde:

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

5 R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o

10 R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

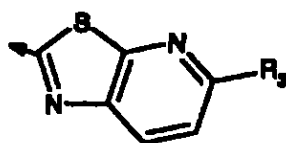
m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente

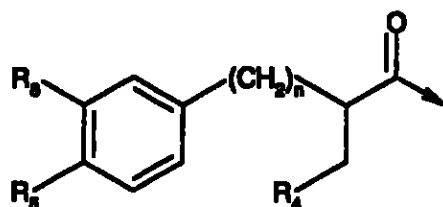
15 aceptable del mismo; o

(ii) Q es un radical:



20 en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcoxycarbonilo; y

R es un radical de la fórmula:



5 en donde:

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

10 R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o

15 R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

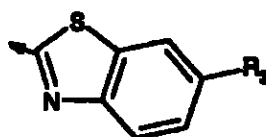
m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente

20 aceptable del mismo; o

(iii) Q es un radical:

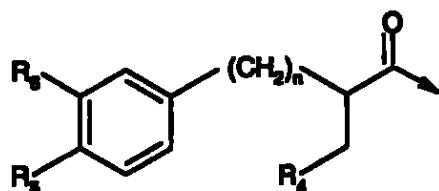


25 en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo,

alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcóxicarbonilo; y

R es un radical de la fórmula:

5



en donde:

10

R₄ es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R₇, -C(O)R₇ o -S(O)₂R₇, en donde

R₇ es -(CR₈R₉)_m-W-R₁₀, en donde

15

R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o -NR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₁₀ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o

20 R₁₀ y R₁₁, combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

siempre que: (1) R₅ y R₆ no sean halógeno cuando n sea cero;

o (2) R₅ no sea -S(O)₂R₇, en donde R₇ es -(CR₈R₉)_m-W-R₁₀, en donde

25

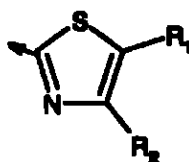
m es cero, W sea un enlace y R₁₀ sea alquilo de 1 a 3 átomos de

carbono cuando n sea cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iv) Q es un radical:

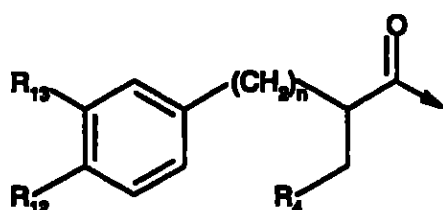
5



en donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno; y

R es un radical de la fórmula:

10



en donde:

15

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

R_{14} , $-C(O)R_{14}$, o $-S(O)_2R_{14}$, en donde

R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde

20

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{15} es cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o R_{15} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al

25

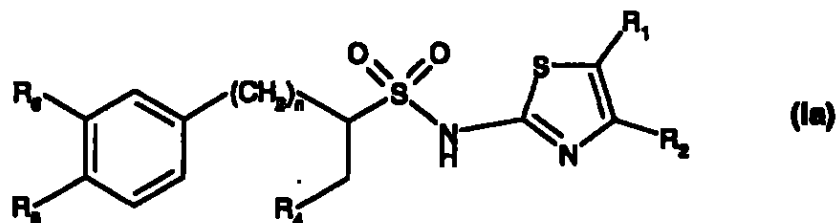
cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

siempre que: (1) R_{12} y R_{13} ambos no sean hidrógeno, halógeno, ciano o combinaciones de los mismos; (2) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero; (3) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde R_8 y R_9 son hidrógeno, m es 1 y W es un enlace cuando n es cero; (4) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es O cuando n es cero; o (5) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero; o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula:



en donde:

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

5 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

10 n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

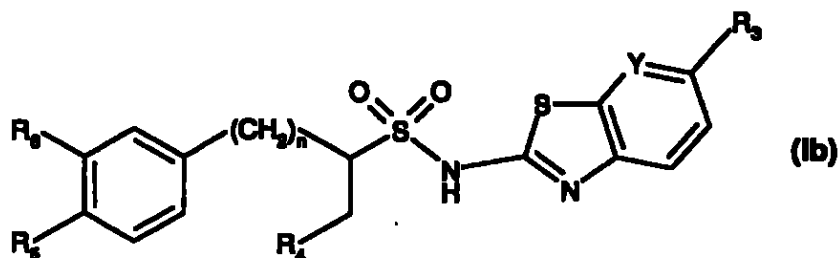
3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

15 R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



76
21

en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o
5 alcoxycarbonilo;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

10 R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o
15 R_{10} y R_{11} , combinados, son alquilenos que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

Y es CH o nitrógeno;

n es cero o un entero de 1 o 2;

20 o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

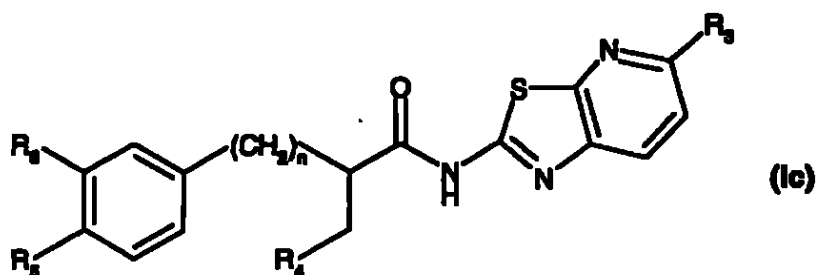
R_4 es ciclopentilo;

25 n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

5



10 en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcoxycarbonilo;

15 R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

20 R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

25 R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

n es cero o un entero de 1 o 2;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

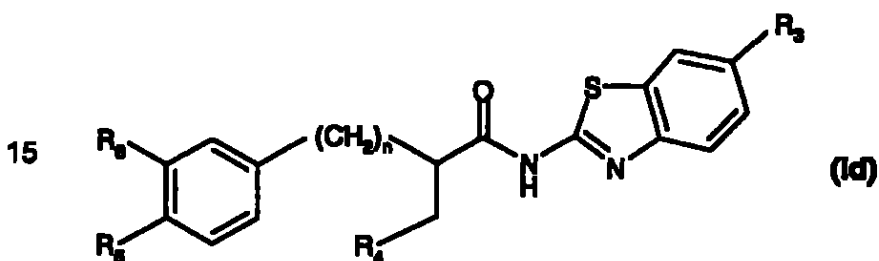
5 7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

R_4 es ciclopentilo;

n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde:

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi,
20 cicloalcoxi, ariloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, acilo, sulfonilo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, acilamino, sulfonamido o alcóxicarbonilo;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

25 R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,

79
74

R_7 , $-C(O)R_7$ o $-S(O)_2R_7$, en donde

R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

5 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

10 n es cero o un entero de 1 o 2;

siempre que: (1) R_8 y R_9 no sean halógeno cuando n sea cero; o (2) R_8 no sea $-S(O)_2R_7$, en donde R_7 es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{10}$, en donde m es cero, W sea un enlace y R_{10} sea alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cuando n sea cero;

15 o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

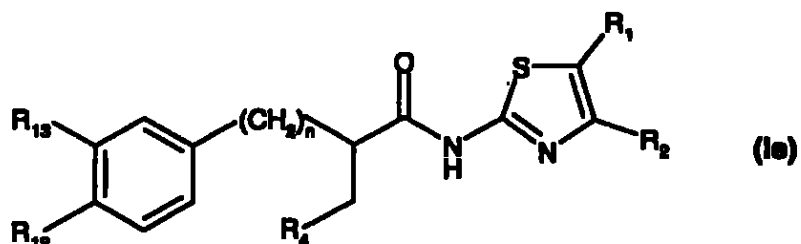
9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

R_4 es ciclopentilo;

20 n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula:



5

en donde:

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

R_4 es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

10 R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, R_{14} , $-C(O)R_{14}$, o $-S(O)_2R_{14}$, en donde

R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde

R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es un enlace, O, S o $-NR_{11}$, en donde

15 R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{15} es cicloalquilo, arilo o heterociclilo; o R_{15} y R_{11} , combinados, son alquileno que junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 a 5;

20 n es cero o un entero de 1 o 2;

siempre que: (1) R_{12} y R_{13} ambos no sean hidrógeno, halógeno, ciano o combinaciones de los mismos; (2) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero; (3) R_{12} no sea $-S(O)_2R_{14}$, en donde R_{14} es

25 $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde R_8 y R_9 son hidrógeno, m es 1 y W es un

enlace cuando n es cero; (4) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es O cuando n es cero; o (5) R_{12} no sea R_{14} , en donde R_{14} es $-(CR_8R_9)_m-W-R_{15}$, en donde m es cero y W es un enlace cuando n es cero;

5 o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R_4 es ciclopentilo;

10 n es cero;

o un isómero óptico del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- Un método para la activación de la actividad de glucocinasa en mamíferos, el método comprende administrar a un
15 mamífero con la necesidad de esto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

13.- Un método para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa en mamíferos, el método comprende administrar a un mamífero con la necesidad de
20 esto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

14.- El método de acuerdo con la reivindicación 13, el cual comprende administrar dicho compuesto en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado de insulina
25 o mimético; secretagogue de insulina, ligando de receptor de

sulfonilurea insulínico, ligando PPAR; sensibilizador de insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa, GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPP-IV; inhibidor de PTP-1B, inhibidor de reductasa HMG-CoA; inhibidor de sintasa de escualeno; 5 ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico o aspirina.

15 15.- Un método para el tratamiento de tolerancia dañada de glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad, dicho método comprende administrar a un mamífero con la necesidad de esto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

16.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 17.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, derivado de insulina o mimético; secretagogo de insulina, ligando de receptor de sulfonilurea insulínico, 20 ligando PPAR; sensibilizador de insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa, GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPP-IV; inhibidor de reductasa HMG-CoA; inhibidor de sintasa de escualeno; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico o aspirina.

25 18.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 16 o 17, para el tratamiento de tolerancia dañada de glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad.

19.- Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para usarse como un medicamento.

5 20.- El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de glucocinasa.

10 21.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, para usarse como medicamento.

22.- El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de glucocinasa.

15 23.- El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 o 22, en donde las condiciones asociadas con actividad de glucocinasa se seleccionan de tolerancia dañada de glucosa, diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, dislipidemia, síndrome X metabólico y obesidad.

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. PCT/EP 03 / 10977

International Filing Date (02.10.03) 02 OCT 2003

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32711AUSN

Box No. I TITLE OF INVENTION
Organic Compounds

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only

☐ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Sheet No. ... 2 ...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BEBERNITZ, Gregory Raymond
24 Lanes End
Stow, MA 01775
US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☐

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ EG Egypt ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 03 October 2002 (03.10.02)	60/415860	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this International application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / ... **EP*

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 35 claims : 10 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 52 sequence listings : : tables related thereto : : (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 52 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☐ other (specify): : :
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). In the name of the applicants The representative 25.09.2003 GRUBB, Philip AV 36671 + 46171		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	02. 10. 03	2. Drawings: ☐ received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	02. OCT 2003	☐ not received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050645 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/46.
277/52, 513/02, A61K 31/426, 31/429

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010977

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 2 October 2003 (02.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60415,860 3 October 2002 (03.10.2002) US

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(71) Applicant (*for AT, US only*): NOVARTIS AG (CH/CH);
Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

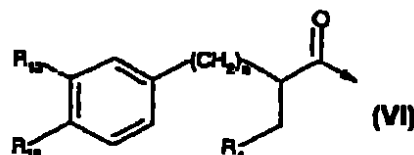
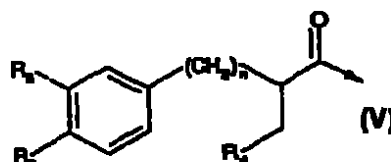
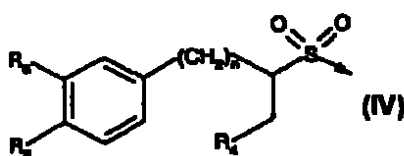
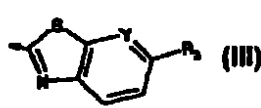
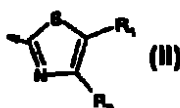
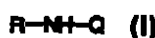
(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
(AT/AT); Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): BEBERNITZ, Gregory, Raymond (US/US); 24 Lanes End, Saw, MA 01775 (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.

(54) Title: SUBSTITUTED (THIAZOL-2-YL)-AMIDE OR SULFONAMIDE AS GLUCOKINASE ACTIVATORS USEFUL IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETIS



(57) Abstract: Compounds of the formula (I) provide pharmacological agents which are glucokinase activators and thus may be employed for the treatment of glucokinase mediated conditions. Accordingly, the compounds of formula (I) may be employed for prevention and treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity, wherein Q is formula (II) or formula (III), R is a radical of the formula (IV) or (V) or (VI) wherein Y, R₁-R₄, R₁₂ and R₁₄ are as defined in the description.

90
85

WO 2004/050645 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32711A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/10977	International filing date (day/month/year) 02/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/10/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED (THIAZOL-2-YL) -AMIDE OR SULFONAMIDE AS GLYCOKINASE ACTIVATORS USEFUL
IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

B7 92

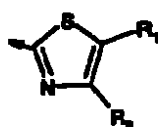
Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of the formula

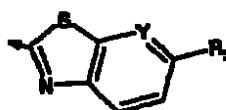


provide pharmacological agents which are glucokinase activators and thus may be employed for the treatment of glucokinase mediated conditions. Accordingly, the compounds of formula (I) may be employed for prevention and treatment of impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity.

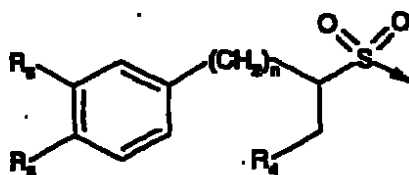
wherein Q is



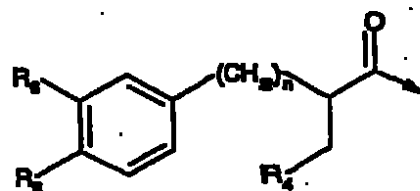
or



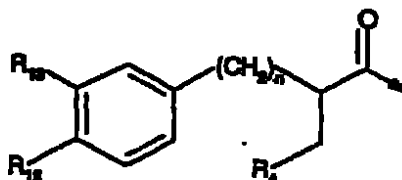
R is a radical of the formula



or



or



wherein

R_1, R_2, R_3, R_4 and R_5 are as defined in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10977

93
88

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/46 C07D277/52 C07D513/02 A61K31/426 A61K31/429

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)

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.
Y	WO 02 046173 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1-3,18-21; examples 2-5,12-14,18,19,26,31,32	1-7, 12-23
Y	WO 02 014312 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 21 February 2002 (2002-02-21) claims 1,3,16-19; examples 1,3,4,6,7,9	1-7, 12-23
Y	WO 02 008209 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1,7,21-24	1-7, 12-23
	— — — — — -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

1 April 2004

Date of mailing of the international search report

14.04.04

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Schuemaker, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10977

94
89

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 085707 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1,23-26; examples 1-9,12-14 ---	1-7, 12-23
Y	WO 01 085706 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1,22-27; examples 1,4,5,7-12,18-20 ---	1-7, 12-23
Y	WO 01 083465 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 8 November 2001 (2001-11-08) claims 1,15-20; examples 1-10 ---	1-7, 12-23
Y	WO 00 058293 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 5 October 2000 (2000-10-05) claims 1,4,18-21; examples 1-14,22,62,64,68,109 ---	1-7, 12-23
P,Y	WO 03 055482 A (NOVO NORDISK A/S, DEN.) 10 July 2003 (2003-07-10) claims 1,122-127 ---	1-7, 12-23
E	WO 03 095438 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, SWITZ.) 20 November 2003 (2003-11-20) claims 1,16,18-21; examples 2,3,9-12,25,26,28,29 ---	1-7, 12-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/10977

95
90

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 12-15 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 8.4(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:

see additional sheet

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.:

1 (part.), 2-7, 12-23 (all part.)
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.:

Remarks on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1 (part), 2-5, 12-23 (all part.)

compound of formula (I) according to claim 1, wherein the thiazole or condensed thiazole ring is linked to the rest -R by a sulfonamide functionality.

2. Claims: 1 (part.), 6, 7, 12-23 (all part.)

compound of formula (I) according to claim 1, wherein the thiazolo[5,4-b]pyridine ring is linked to the rest -R via a carbamoyl functionality.

3. Claims: 1(part), 8, 9, 12-23 (all part.)

compound of formula (I) according to claim 1, wherein the benzothiazole ring is linked to the rest -R via a carbamoyl functionality.

4. Claims: 1(part), 10, 11, 12-23 (all part.)

compound of formula (I) according to claim 1, wherein the thiazole ring is linked to the rest -R via a carbamoyl functionality.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10977

97
92

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02046173	A	13-06-2002	AU 2190202 A	18-06-2002
			BR 0115999 A	30-09-2003
			CA 2429642 A1	13-06-2002
			CN 1476438 T	18-02-2004
			WO 0246173 A1	13-06-2002
			EP 1341774 A1	10-09-2003
			US 2002111372 A1	15-08-2002
			US 2002103241 A1	01-08-2002
			US 2002103199 A1	01-08-2002
			US 2002107396 A1	08-08-2002
WO 02014312	A	21-02-2002	AU 8399801 A	25-02-2002
			BR 0113312 A	01-07-2003
			CA 2419416 A1	21-02-2002
			CN 1466584 T	07-01-2004
			WO 0214312 A1	21-02-2002
			EP 1311504 A1	21-05-2003
			US 2002065275 A1	30-05-2002
			US 2002035266 A1	21-03-2002
			US 2002035267 A1	21-03-2002
WO 02008209	A	31-01-2002	AU 8760001 A	05-02-2002
			BR 0112658 A	24-06-2003
			CA 2416229 A1	31-01-2002
			CN 1443177 T	17-09-2003
			WO 0208209 A1	31-01-2002
			EP 1305301 A1	02-05-2003
			JP 2004504388 T	12-02-2004
			US 2002198200 A1	26-12-2002
			US 2002042512 A1	11-04-2002
WO 01085707	A	15-11-2001	AU 6591401 A	20-11-2001
			BR 0110703 A	28-01-2003
			CA 2407763 A1	15-11-2001
			CN 1427830 T	02-07-2003
			WO 0185707 A1	15-11-2001
			EP 1283830 A1	19-02-2003
			JP 2003532719 T	05-11-2003
			US 2003060625 A1	27-03-2003
			US 2001051731 A1	13-12-2001
WO 01085706	A	15-11-2001	AU 6025901 A	20-11-2001
			BR 0110704 A	28-01-2003
			CA 2407759 A1	15-11-2001
			CN 1427829 T	02-07-2003
			WO 0185706 A1	15-11-2001
			EP 1282611 A1	12-02-2003
			JP 2003532718 T	05-11-2003
			US 2002002190 A1	03-01-2002
WO 01083465	A	08-11-2001	AU 7049401 A	12-11-2001
			BR 0110573 A	01-04-2003
			CA 2407416 A1	08-11-2001
			CN 1432004 T	23-07-2003
			WO 0183465 A2	08-11-2001
			EP 1282612 A2	12-02-2003
			JP 2003531898 T	28-10-2003
			US 2001053851 A1	20-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10977

98
a3

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 00058293	A	05-10-2000	AU 767830 B2	27-11-2003
			AU 3963000 A	16-10-2000
			BR 0009486 A	02-01-2002
			CA 2368347 A1	05-10-2000
			CN 1349519 T	15-05-2002
			CZ 20013490 A3	17-04-2002
			WO 0058293 A2	05-10-2000
			EP 1169312 A2	09-01-2002
			HR 20010688 A1	30-06-2003
			HU 0200396 A2	29-07-2002
			JP 2002540196 T	26-11-2002
			NO 20014671 A	26-09-2001
			NZ 514038 A	28-09-2001
			PL 350669 A1	27-01-2003
			TR 200102805 T2	22-04-2002
			US 2001039344 A1	08-11-2001
			US 6528543 B1	04-03-2003
			US 2004014968 A1	22-01-2004
			US 6610846 B1	26-08-2003
			ZA 200107833 A	23-12-2002
WO 03055482	A	10-07-2003	EP 1336607 A1	20-08-2003
			WO 03047626 A1	12-06-2003
			WO 03055482 A1	10-07-2003
			US 2003138416 A1	24-07-2003
			US 2003171411 A1	11-09-2003
WO 03095438	A	20-11-2003	WO 03095438 A1	20-11-2003
			US 2003225283 A1	04-12-2003

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32711A/USN
International application No. PCT/EP 03/10977	International filing date (day/month/year) 02 October 2003 (02.10.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 03 October 2002 (03.10.02)
Title of invention Organic Compounds		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BEBERNITZ, Gregory Raymond 24 Lanes End Stow, MA 01775 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☒ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

100
95

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheet |
| 6. other (specify) | : | sheet |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



26.03.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCTNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn: Grubb, Philip
CH-4002 Basel
SWITZERLANDDate of mailing
(day/month/year)

14/04/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32711A/USN

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/10977

International filing date
(day/month/year)

02/10/2003

Applicant

NOVARTIS AG

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Federico Bonomelli

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/PEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

107
100

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85827999 88888888 Felices 106
Fecha (AMB): 2003-03-30 17:06:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o 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 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:

Chudic M Nave

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 27999

Fecha: 27 de abril de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

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

Folio 109

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N°

12229

ASUNTO:	Radicación N°	05-27999
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/010977
	Fecha límite inicio fase nacional	03/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 27 MAYO 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 534 12 21-2-5-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

7
4

103

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2806/PC.T.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

T.P. 68.228

Cod. 5376

EUA/ra.

2806

249
104

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05027999 00000002 Folios: 2
Fecha (AMD): 2005-06-30 16:01:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 467 SOLICITU
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 33,037
FECHA : MAYO 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-6	37350893	03/05/2005	7,590,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	66,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	66,000.00
		TOTAL :	66,000.00

SON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____