



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05128644

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "ACIDOS BIARILLOXIMETILAREN-CARBOXILICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COFC 65/05, AGI K 31/192

71. SOLICITANTE P HOFFMANN-CA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILIA SUIZA

74. APODERADO ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D. C., 21 DIC 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 65128644 00000000 Folios: 247
 Fecha (AMD): 2005-12-21 17:10:58
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-01-06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 N°. 5-83 Piso 5°,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: CHU, Chang, An; GILLESPIE, Paul y TILLEY, Jefferson, Wright.

Dirección: 14 Autumn Drive, Mine Hill, NJ 07803; 739 Tamaques Way, Westfield,
NJ 07090 y 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006611

Fecha: 18/06/04

Publicación Internacional No. WO 2005/000781 A1

Fecha: 06/01/05

6

Título (54) ACIDOS BIARILOXIMETILAREN-CARBOXILICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07C 65/05 ; A61K 31/192

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

24.06.2003

60/480,900

US

24.06.2003

60/482,147

US

07.05.2004

60/569,356

9

Comprobante de Pago No. 05-96,171

Fecha: Diciembre 19 de 2005

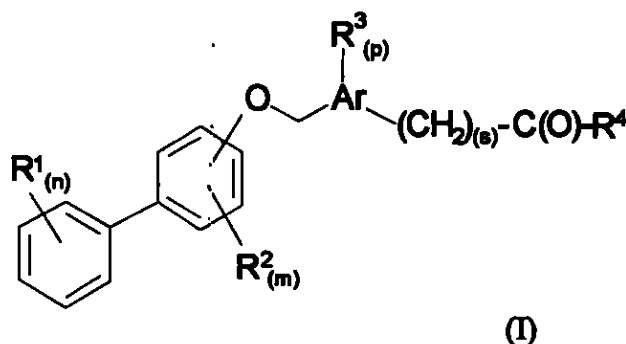
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores a F. HOFFMANN INC. y de F. HOFFMANN INC a F. HOFFMANN LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radacion : 05120644 00000000 Folios: 247
Fecha (AMD): 2005-12-21 17:10:58
Tramite : 011 PCI-POVENI 379 FASE MACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2664 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,171
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

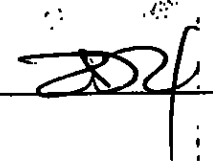
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045863	19/12/2005	8,351,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

6

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No.8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

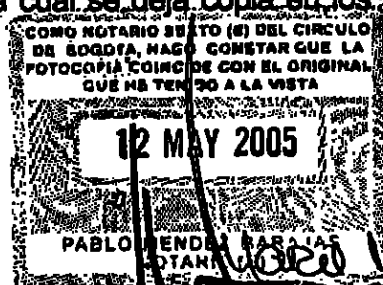
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

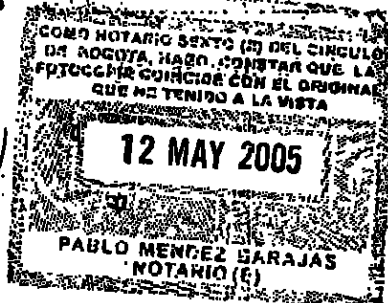
2004 SET -3 P 12 12

Pamela Urcochea

JCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



ES LEGITIMO Y VERDADERO
LAS FIRMAS QUE EN CONTINUACION

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Notario de Estado

Se otorga en la ciudad de Bogotá

(Firmas)

Se otorga en la ciudad de Bogotá

(Firmas)

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

(Firmas)

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Se otorga en la ciudad de Bogotá

Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

El 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

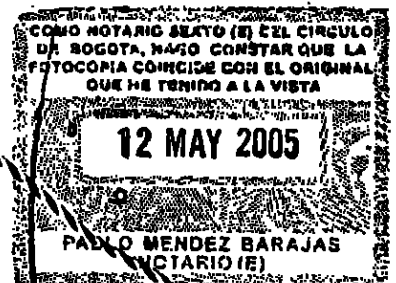
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Guisse)
This official document
2. is signed by *P. Kuch*
.....
3. in his/her function as *att. Noter*
4. and certified by the seal of the *Gmbs*
.....

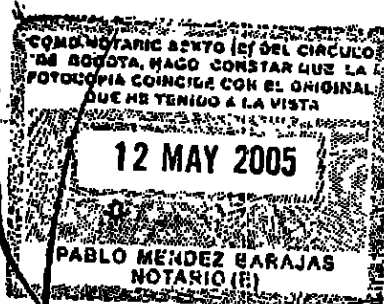
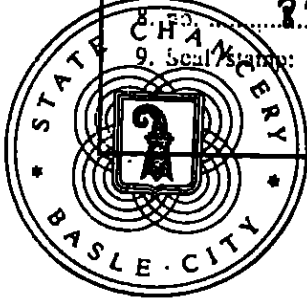
Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. *3335/13 276*

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

R
Robert Egg



*Folio 8 extracto
9 y 10 tarjeta
a*

Expediente No		05128644	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Sobre con Arte Final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/006611

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C65/05 C07D307/68 C07D333/40 C07D213/79 C07D277/56

C07D405/06 A61P5/48

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
E	WO 2004/067524 A (DAVIS RICHARD JON; NEWTON CHRISTOPER GREGORY (GB); HYND GEORGE (GB);) 12 de agosto de 2004 (2004-08-12) reivindicaciones; ejemplos	1,2,4,5 7-10, 19-22, 24-29, 39,42
E	WO 2004/058679 A (MITOKOR INC; PEI YAZHONG (US); LIRAS SPIROS J (US); TANG XIAO-QING (U) 15 de julio de 2004 (2004-07-15) reivindicaciones ejemplos	1,2,5,9, 10, 19-22, 24,25, 28,29, 37-42
X	WO 97/39748 A (NOVONORDISK AS) 30 de octubre de 1997 (1997-10-30) página 7; reivindicaciones; ejemplo 1	1-42

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

21 de Octubre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

03/11/2004

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bertrand, F.

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Informe sobre miembros de familia de patentes

9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006611

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07C65/05 C07D307/68 C07D333/40 C07D213/79 C07D277/56 C07D405/06 A61P5/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/067524 A (DAVIS RICHARD JON ; NEWTON CHRISTOPHER GREGORY (GB); HYND GEORGE (GB);) 12 August 2004 (2004-08-12) claims; examples	1, 2, 4, 5, 7-10, 19-22, 24-29, 39, 42
E	WO 2004/058679 A (MITOKOR INC ; PEI YAZHONG (US); LIRAS SPIROS J (US); TANG XIAO-QING (U) 15 July 2004 (2004-07-15) claims; examples	1, 2, 5, 9, 10, 19-22, 24, 25, 28, 29, 37-42
X	WO 97/39748 A (NOVONORDISK AS) 30 October 1997 (1997-10-30) page 7; claims; example 1	1-42
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 October 2004		Date of mailing of the international search report 03/11/2004
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 Bertrand, F

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006611

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004067524 A	12-08-2004	WO 2004067524 A1 US 2004192767 A1	12-08-2004 30-09-2004
WO 2004058679 A	15-07-2004	WO 2004058679 A2 US 2004192740 A1	15-07-2004 30-09-2004
WO 9739748 A	30-10-1997	AU 2381497 A WO 9739748 A1 JP 2000509373 T US 6043247 A ZA 9703347 A	12-11-1997 30-10-1997 25-07-2000 28-03-2000 20-01-1998

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de Enero de 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/000781 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 65/05,
C07D 307/68, 333/40, 213/79, 277/56, 405/06, A61P5/48

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/006611

(22) Fecha de Registro Internacional: 18 de Junio de 2004
(18.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/480,900 24 de junio de 2003 (24.06.2003) US
60/482,147 24 de junio de 2003 (24.06.2003) US
60/569,356 07 de mayo de 2004 (07.05.2004) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzachstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): CHU, Chang, An [CN/US]; 14 Autumn Drive, Mine Hill, NJ 07803(US). GILLESPIE, Paul [GB/US]; 739 Tamaques Way, Westfield, NJ 07090 (US). TILLEY, Jefferson, Wright [US/US]; 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US).

(74)Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzachstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

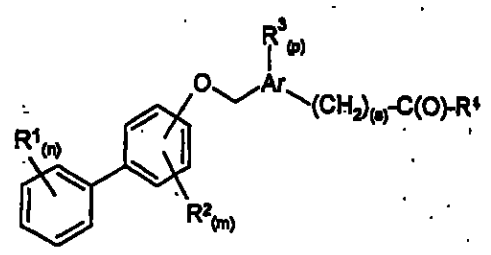
Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional

- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54)Título: ACIDOS BIARILOXIMETILAREN-CARBOXILICOS



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R⁴, m, n, p y s tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas que los contengan. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la activación de la enzima glucógeno-sintasa, por ejemplo la diabetes.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000781 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 65/05,
C07D 307/68, 333/40, 213/79, 277/56, 405/06, A61P 5/48

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006611

(22) International Filing Date: 18 June 2004 (18.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/480,900 24 June 2003 (24.06.2003) US
60/482,147 24 June 2003 (24.06.2003) US
60/569,356 7 May 2004 (07.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHU, Chang,
An [CN/US]; 14 Autumn Drive, Mine Hill, NJ 07803
(US). GILLESPIE, Paul [GB/US]; 739 Tamaques Way,
Westfield, NJ 07090 (US). TILLEY, Jefferson, Wright
[US/US]; 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006
(US).

(74) Agent: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

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

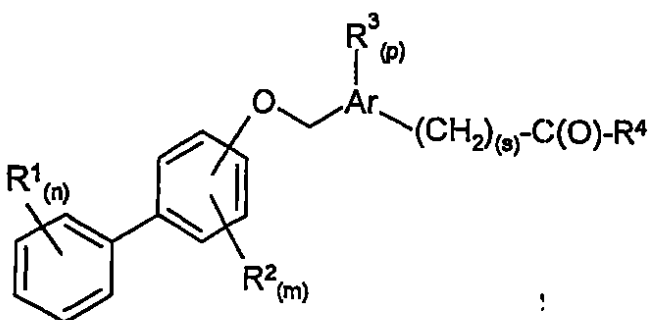
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published:

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

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

(54) Title: BIARYLOXYMETHYLARENE-CARBOXYLIC ACIDS



(I)

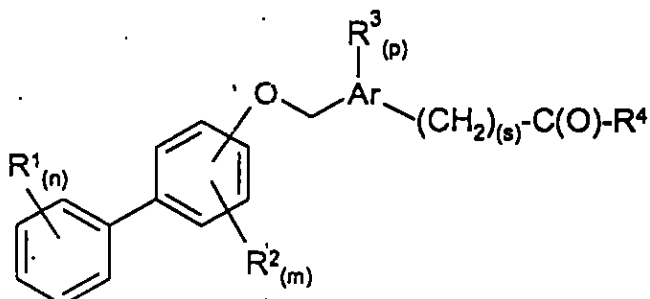
(57) Abstract: The present invention relates to
compounds of formula (1) wherein R¹, R², R³,
R⁴, m, n, p and s are as defined in the descrip-
tion and claims, and pharmaceutically acceptable
salts thereof and to pharmaceutical compositions
thereof. The compounds are useful for the treat-
ment and/or prophylaxis of diseases that are as-
sociated with the activation of the glycogen syn-
thase enzyme, such as diabetes.

WO 2005/000781 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

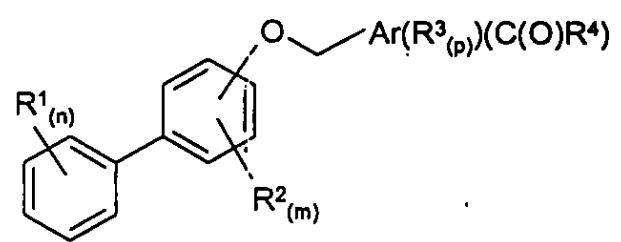
en la que

- 5 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
 R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;
- 10 R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- p es 0, 1 ó 2, y
- 15 s es 0, 1 ó 2;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que
- a) cuando Ar es furánilo, p y s sean cero y el compuesto es no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,
- 20 b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-

iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

2. Un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia)

5

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
10 fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

15 m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que

a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no
20 sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-

17

iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno.

4. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que n es 1 y R^1 se elige entre el grupo formado por un grupo metilo, un grupo metoxi, un halógeno y un grupo nitro.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el halógeno es cloro o bromo.

6. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que m es 1 y R^2 es un átomo de cloro.

7. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que p es 0.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 0 y s es 0.

9. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo.

10. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^4 es un grupo hidroxilo.

11. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^4 es la prolina, unida al compuesto mediante su átomo de nitrógeno.

12. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
5 el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; y
el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico.

10 13. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en
el que el compuesto se elige entre el grupo formado por
el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
15 el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
20 lico;
el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico; y
el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico.

25 14. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en
el que el compuesto es el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-
iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

15. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en

el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico; y

el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico.

5 16. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

10 el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

15 el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

20 el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico; y

el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico.

25 17. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxílico;

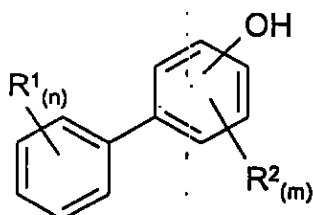
el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbo-

nil]-piperidina-2-carboxílico; y

el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico.

18. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en

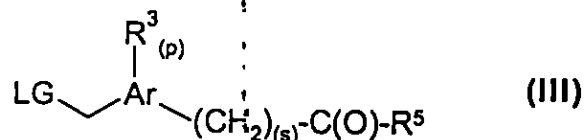
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II).



(II)

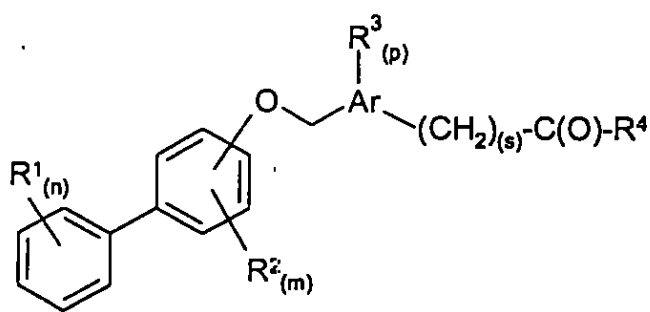
en la que R^1 , R^2 , m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en la que Ar , R^3 , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, LG representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo o yodo y R^5 representa un grupo protector, y posteriormente en eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)

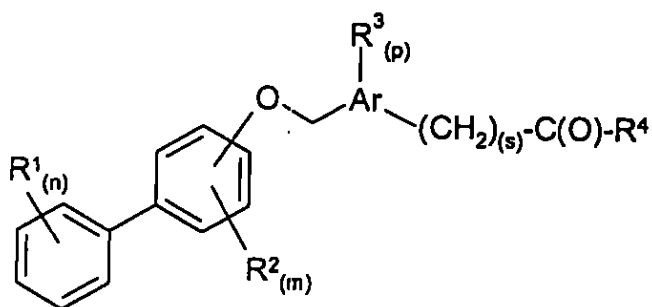


(I)

en la que R^4 significa hidroxil, y Ar, de R^1 a R^3 , m, n, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y posteriormente en eliminar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R^4 es un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido.

19. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 cuando se obtienen por un procedimiento según la reivindicación 18.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I).



(I)

15 en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior,

trifluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

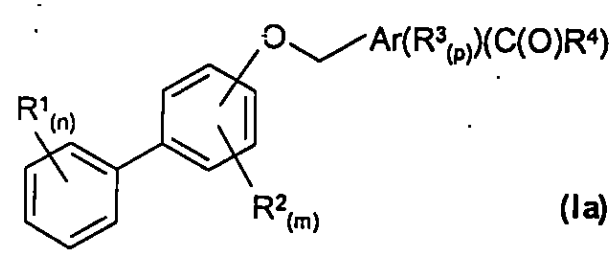
5 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

10 21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

15 R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

20 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

25 un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

22. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, con la condición de que

- a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,
- b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico, y
- 10 c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

23. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno.

24. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que n es 1 y R^1 se elige entre el grupo formado por un grupo metilo, un grupo metoxi, un halógeno y un grupo nitro.

25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el halógeno es cloro o bromo.

20 26. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que m es 1 y R^2 es un átomo de cloro.

27. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que p es 0.

28. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo.

29. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R^4 es un grupo hidroxilo.

30. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R⁴ es prolina, unida al compuesto mediante su átomo de nitrógeno.

31. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

- el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- 10 el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- 15 el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; y
- el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico.

32. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

- el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- 25 el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

5 el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico; y

el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico.

33. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el
10 grupo formado por

el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico; y

el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

34. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el
15 grupo formado por

el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico; y

el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico.

20 35. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

25 el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico-

lico;

el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

5 lico;

el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;

10 lico; y

el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico.

36. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

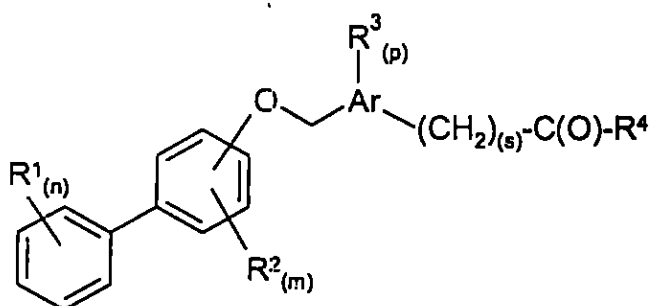
15 el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-L-pirolidina-2-carboxílico;

el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirolidina-2-carboxílico;

20 el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico; y

el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico.

37. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-
25 sintasa, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula siguiente (I)



(I)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

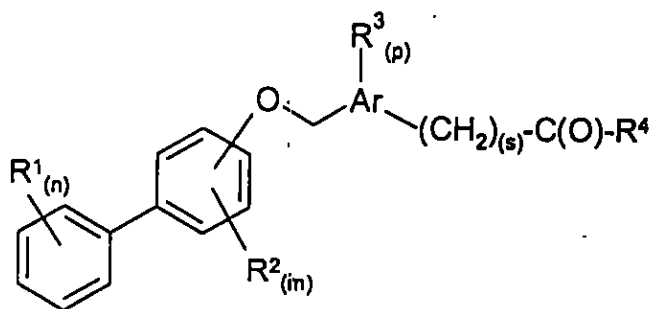
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El método según la reivindicación 37, en el que la enfermedad es la diabetes.

39. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitró;

5 R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

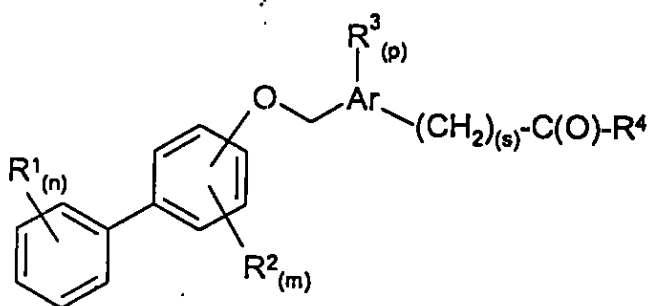
n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para el uso como medicamento.

40. El uso de un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que

15 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitró;

20 R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento
o prevención de una enfermedad mediada por la activación de
5 la enzima glucógeno-sintasa, para el uso como medicamento.

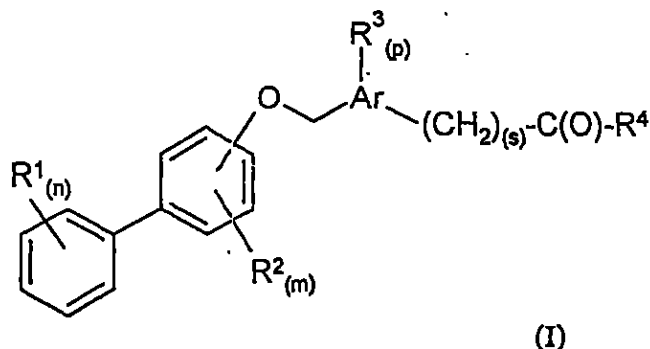
41. El uso según la reivindicación 40 para la fabricación
de medicamentos destinados al tratamiento o prevención
de diabetes.

42. Los nuevos compuestos, procesos y métodos así como
10 el uso de tales compuestos descritos sustancialmente en lo
que antecede.

- 81 -

Claims

1. A compound of formula (I)



wherein

5 Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

10 n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0, 1 or 2, and

s is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

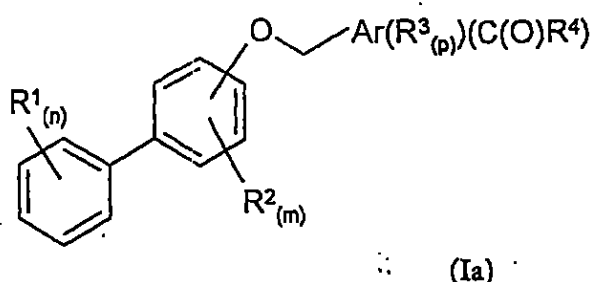
15 provided that

a) when Ar is furanyl, p and s are zero and the compound is not either S-1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid or 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid,

20 b) when Ar is phenyl, the compound is not either 3-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid or 2-(biphenyl-3-yloxymethyl)-benzoic acid, and

c) when Ar is thiophenyl, the compound is not 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid.

2. A compound of formula (Ia)



wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

5 R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

10 m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

provided that

15 a) when Ar is furanyl, p is zero and the compound is not either S-1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid or 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid,

b) when Ar is phenyl, the compound is not either 3-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid or 2-(biphenyl-3-yloxymethyl)-benzoic acid, and

20 c) when Ar is thiophenyl, the compound is not 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid.

3. The compound according to claims 1 or 2, wherein R¹, R² and R³ are hydrogen atoms.

4. The compound according to claims 1 or 2, wherein n is 1 and R¹ is selected from the group consisting of a methyl group, a methoxy group, a halogen and a nitro group.

5. The compound according to claim 4, wherein the halogen is chlorine or bromine.
6. The compound according to claims 1 or 2, wherein m is 1 and R² is a chlorine atom.
7. The compound according to claims 1 or 2, wherein p is 0.
8. The compound according to claim 1, wherein p is 0 and s is 0.
9. The compound according to claims 1 or 2, wherein Ar is selected from the group consisting of phenyl, furanyl, thiophenyl, pyridinyl, and thiazolyl.
10. The compound according to claims 1 or 2, wherein R⁴ is a hydroxyl group.
11. The compound according to claims 1 or 2, wherein R⁴ is proline, attached to the compound through its nitrogen atom.
12. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is selected from the group consisting of
- 3-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(biphenyl-3-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(4'-methoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 2-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 2-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 2-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid; and
- 2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid.
13. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 84 -

- 5-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
5-(biphenyl-3-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
5-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
5-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
5 5-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
5-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid; and
5-(4'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid.

14. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is 5-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid.

- 10 15. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

6-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyridine-2-carboxylic acid; and
6-(biphenyl-4-yloxymethyl)-pyridine-2-carboxylic acid.

- 15 16. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 2-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(biphenyl-3-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
20 2-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4'-methoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
4-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-2-carboxylic acid; and
25 4-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-2-carboxylic acid.

17. The compound according to claims 1 or 2, wherein the compound is selected from the group consisting of

1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-D-pyrrolidine-2-carboxylic acid;

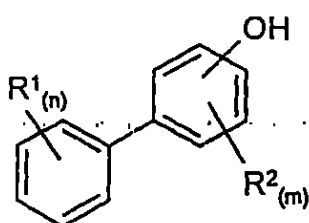
(rac)-1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-piperidine-2-carboxylic acid;

5 and

1-[[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-amino]-cyclopentanecarboxylic acid.

18. A process for the preparation of a compound of formula I according to claim 1, which process comprises

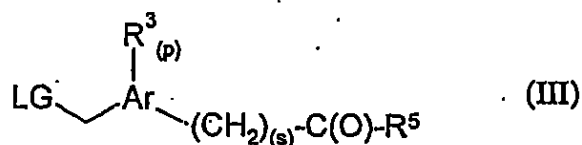
reacting a compound of formula (II)



(II)

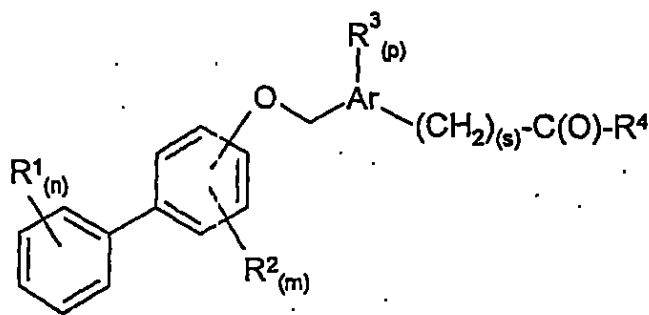
wherein R^1 , R^2 , m and n are as defined in claim 1,

in the presence of a base with a compound of formula (III)



(III)

wherein Ar , R^3 , p and s are as defined in claim 1, LG represents a leaving group such as chloro, bromo or iodo, and R^5 represents a protecting group, and subsequently cleaving the protecting group to obtain a compound of formula (I)



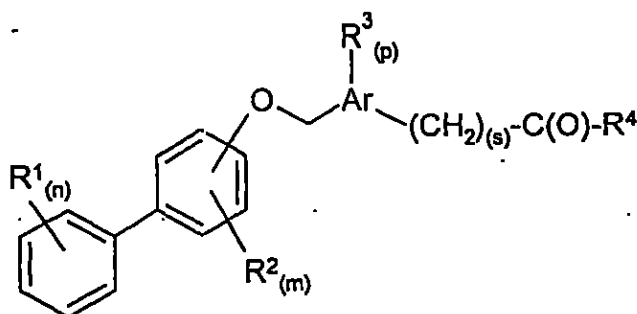
(I)

wherein R^4 signifies hydroxy, and Ar, R^1 to R^3 , m, n, p and s are as defined in claim 1, and

optionally reacting this compound with an ester of an amino acid in the presence of EDC and DMAP and subsequently cleaving the ester group, to obtain a compound of formula I, wherein R^4 is an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid.

19. Compounds of formula (I) according to claim 1 when manufactured by a process according to claim 18.

20. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I)



(I)

wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

R^1 , R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R^4 is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

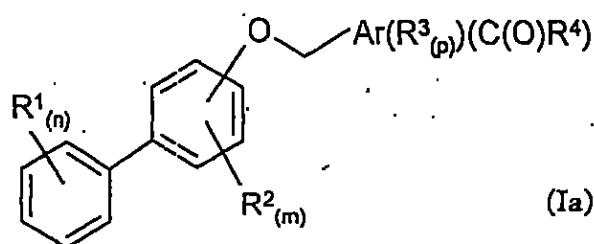
m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (Ia)



wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

5 R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

10 m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

22. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, provided that

- 15 a) when Ar is furanyl, p is zero and the compound is not either S-1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid or 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid,
 b) when Ar is phenyl, the compound is not either 3-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid or 2-(biphenyl-3-yloxymethyl)-benzoic acid, and
 20 c) when Ar is thiophenyl, the compound is not 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid.

23. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein R¹, R² and R³ are hydrogen atoms.

24. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein n is 1
 25 and R¹ is selected from the group consisting of a methyl group, a methoxy group, a halogen and a nitro group.

25. The pharmaceutical composition according to claim 24, wherein the halogen is chlorine or bromine.

26. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein m is 1 and R² is a chlorine atom.

5 27. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein p is 0.

28. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein Ar is selected from the group consisting of phenyl, furanyl, thiophenyl, pyridinyl, and thiazolyl.

10 29. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein R⁴ is a hydroxyl group.

30. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein R⁴ is proline, attached to the compound through its nitrogen atom.

31. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

15 3-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(biphenyl-3-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

20 3-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(4'-methoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

3-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

2-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

2-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;

25 2-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid; and

2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid.

40

32. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 5-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5-(biphenyl-3-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5 5-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid;
- 5-(4'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid; and
- 10 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carboxylic acid.

33. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 5-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid; and
- 5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carboxylic acid.

15 34. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 6-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-pyridine-2-carboxylic acid; and
- 6-(biphenyl-4-yloxymethyl)-pyridine-2-carboxylic acid.

20 35. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

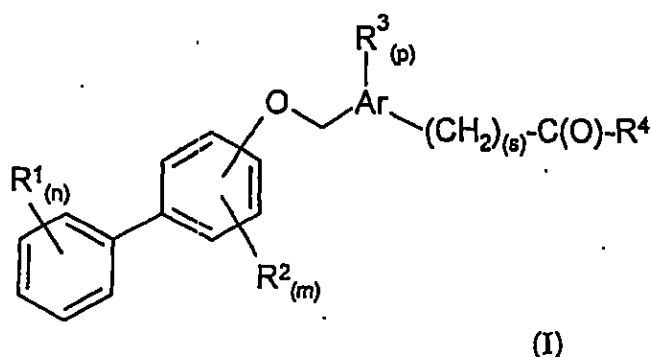
- 2-(3-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
- 2-(biphenyl-3-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
- 2-(4'-methyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
- 2-(4'-bromo-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
- 25 2-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;

- 2-(2'-nitro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
 2-(4'-methoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
 2-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
 4-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-2-carboxylic acid; and
 5 4-(biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-2-carboxylic acid.

36. The pharmaceutical composition according to claims 20 or 21, wherein the compound is selected from the group consisting of

- 1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-L-pyrrolidine-2-carboxylic acid;
 1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-D-pyrrolidine-2-carboxylic acid;
 10 (rac)-1-[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-piperidine-2-carboxylic acid;
 and
 1-[[5-(biphenyl-4-yloxymethyl)-furan-2-carbonyl]-amino]-cyclopentanecarboxylic acid.

37. A method for treating or preventing a disease mediated by the activation of the glycogen synthase enzyme, comprising administering to a patient in need thereof, a
 15 therapeutically effective amount of a compound of the following formula (I)



wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

- 20 R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

412

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

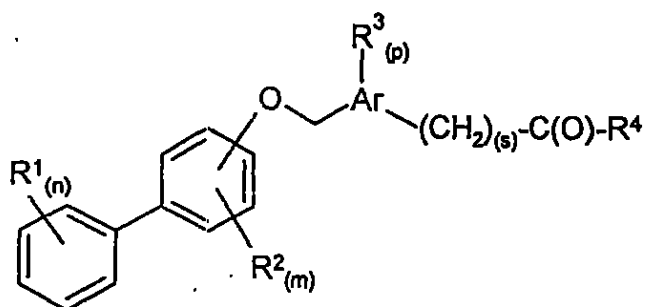
m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 38. The method according to claim 37, wherein the disease is diabetes.

39. A compound of formula (I)



(I)

wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

10 R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

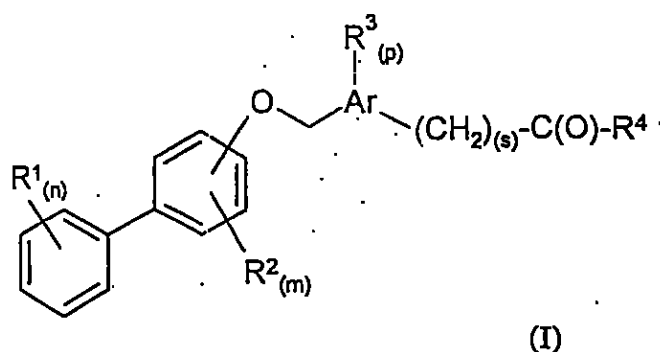
15 m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

for use as a medicament.

40. The use of a compound of formula I



wherein

Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

5 R¹, R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

10 m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

p is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

for the preparation of medicaments for treating or preventing a disease mediated by the activation of the glycogen synthase enzyme use as a medicament.

15 41. The use according to claim 40 for the preparation of medicaments for treating or preventing diabetes.

42. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described herein before.

42

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21769	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/006611	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 18.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.06.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C65/05, C07D307/68, C07D333/40, C07D213/79, C07D277/56, C07D405/06, A61P5/48																										
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 20.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 10.06.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Bertrand, F Teléfono No. +49 89 2399-8606																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propositos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-80 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-42 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s); ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 37,38,42

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.37,38 se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

Ver hoja separada.

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 42 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

Ver hoja separada.

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

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

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☒ ver Hoja Separada para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-41

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-41

Aplicabilidad industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-36,39-41

No: Reivindicaciones 37-38 (?)

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Referencia: Item I

Base del informe.

Los documentos que se mencionan se enumeran de acuerdo con el orden en que aparecen en el Informe de Búsqueda Internacional.

Referencia: Item III

No se establece criterio con respecto de novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria.

Para la evaluación de estas reivindicaciones 37-38 sobre el tema de si son o no aplicables en la industria, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratante PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. Así el EPO por ejemplo no reconoce como aplicable en la industria el tema de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero podrá sin embargo permitir las reivindicaciones para un compuesto conocido para el tratamiento inicial y el uso de tal compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

El alcance de esta reivindicación 42 no es claro en el sentido de lo dispuesto en el Artículo 6 PCT ya que contiene referencias a la descripción. Según la Norma 6.2(a) PCT, las reivindicaciones no deberán contener tales referencias, excepto cuando fuere absolutamente necesario, lo cual no es el caso en lo que nos ocupa.

Referencia: Item V

Declaración motivada con respecto de novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citas y explicaciones que sustentan tales declaraciones.

El D3 divulga compuestos análogos que deben ser utilizados entre otras aplicaciones para el tratamiento de la diabetes tipo II. El Ejemplo 1 del D3 difiere tan solo de los compuestos reivindicados en que contiene un grupo -CH=CH- en donde los compuestos actualmente reivindicados tienen un grupo saturado (CH₂)₍₆₎. La novedad se reconoce de esta manera (Artículo 33(2) PCT) (ver no obstante el Item VI a continuación).

Una persona experta en la materia que espere propiedades similares de compuestos similares hubiera podido esperar por lo menos desde el punto de vista cualitativo los efectos obtenidos. Hasta ahora, no se ha demostrado ningún efecto no esperado que pueda obtenerse con el manejo de este ejemplo del D3, por lo tanto las reivindicaciones actuales se consideran

como carentes de nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

Si se escogen ensayos comparativos para demostrar la presencia de un nivel inventivo, deberán realizarse estas pruebas entre las presentaciones más cercanas posibles de la técnica anterior y de la invención reivindicada. La naturaleza de la comparación debe ser tal que el efecto no obvio, el cual ya debe ser evidente por sí mismo a partir de la solicitud presentada originalmente con el fin de infringir lo dispuesto en el Artículo 34(2)(b) PCT, ha demostrado de manera convincente que tiene su origen en la característica diferenciadora del invento sobre lo encontrado en la técnica anterior.

La comparación con el Ejemplo 1 del D3 tal y como se presentó se realiza con un compuesto preferencial de acuerdo con lo dispuesto en el presente invento, pero no con el aspecto más cercano, que sería el mismo compuesto en todos los aspectos pero que poseyera un grupo $-CH_2-CH_2-$ en lugar de un grupo $-CH=CH-$. Por lo tanto, las pruebas comparativa son sustentan el nivel inventivo en relación con el alcance reivindicado en su totalidad. Por otra parte, la escogencia de un compuesto de acuerdo con el presente invento que no está lo más cercano posible con respecto de la técnica anterior conduce a una duda sobre el tema sobre de si el problema técnico subyacente al presente invento ha sido o no resuelto con respecto de todo el alcance reivindicado.

Referencia Item VI

Algunos documentos citados

Algunos documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de publicación	Fecha de	Fecha de prioridad
Patente No.	(día/mes/año)	presentación	(reivindicación
		(día/mes/año)	valida)
			(día/mes/año)
WO2004/067524	12.08.2004	29.01.2004	29.01.2003
			31.01.2003
			09.10.2003
WO2004/058679	15.07.2004	19.12.2003	20.12.2002

Se asume que todas las reivindicaciones gozan de derechos prioritarios a partir de la fecha de presentación del documento prioritario. Si mas tarde se descubre que esto no es correcto, los documentos señalados anteriormente podrían llegar a ser pertinentes para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen o no los criterios estipulados en el Artículo 33 PCT. Por otra parte, los documentos anteriores gozan de una fecha de prioridad anterior y por lo tanto pueden considerarse para evaluar la novedad en una fase nacional / regional.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21769	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2004/006611	International filing date (day/month/year) 18.06.2004	Priority date (day/month/year) 24.06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C65/05, C07D307/68, C07D333/40, C07D213/79, C07D277/56, C07D405/06, A61P5/48		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority. ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 20.12.2004	Date of completion of this report 10.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bertrand, F Telephone No. +49 89 2399-8606 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006611

49

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-80 as originally filed

Claims, Numbers

1-42 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

52

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006611

50

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 37,38,42

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 37,38 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 42 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

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

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☒ See separate sheet for further details

53

51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006611

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-41
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-36,39-41
	No: Claims	37-38(?)

2. Citations and explanations (Rule 70.7):
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
see separate sheet

54

Re Item I

Basis of the report

The documents mentioned herein are numbered in accordance with the order they appear in the International Search Report.

Re Item III

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

For the assessment of the present claims 37-38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The scope of the present claim 42 is unclear in the sense of Article 6 PCT insofar as it contains references to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D3 discloses analogous compounds to be used inter alia in the treatment of type II diabetes. Example 1 of D3 only differs from the claimed compounds in that it contains a -CH=CH- group where the presently claimed compounds have a saturated (CH₂)₍₆₎ group. Novelty is thus acknowledged (Article 33(2) PCT)(see however Item VI below).

One skilled in the art expecting similar properties from similar compounds would have expected at least qualitatively the obtained effects. So far, no unexpected effect has been shown to be obtained over this example of D3, therefore the present claims are considered

to lack inventive step (Article 33(3) PCT).

If comparative tests are chosen to demonstrate the presence of an inventive step, these tests must be carried out between the closest possible embodiments of the prior art and of the claimed invention. The nature of the comparison has to be such that the non-obvious effect, which must have been already apparent from the originally filed application in order not to infringe Article 34(2)(b) PCT, is convincingly shown to have its origin in the distinguishing feature of the invention over the prior art.

The comparison with example 1 of D3 as filed is carried out with a preferred compound according to the present invention, but not with the closest, which would be the same compound in all respects but having a -CH₂-CH₂- group instead of a -CH=CH- group. Hence, the comparative tests do not support inventive step over the whole claimed scope. Moreover, the selection of a compound according to the present invention which is not the closest possible with respect to the prior art casts a doubt on the question whether the technical problem underlying the present invention has actually been solved over the whole claimed scope.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004/067524	12.08.2004	29.01.2004	29.01.2003
			31.01.2003
			09.10.2003
WO2004/058679	15.07.2004	19.12.2003	20.12.2002

It is assumed that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the documents indicated above could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33 PCT. Moreover, the above documents enjoy an earlier priority date and can thus be considered for assessing novelty in a national/regional phase.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

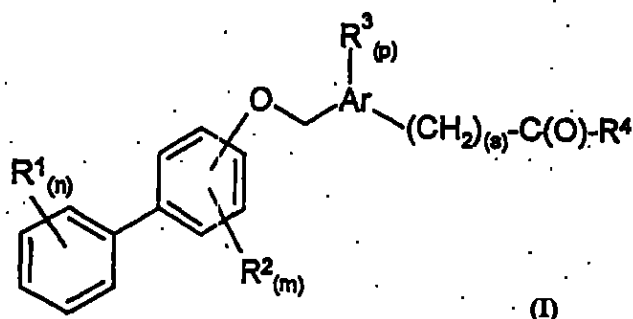
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

ACIDOS BIARILOXIMETILAREN-CARBOXILICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)

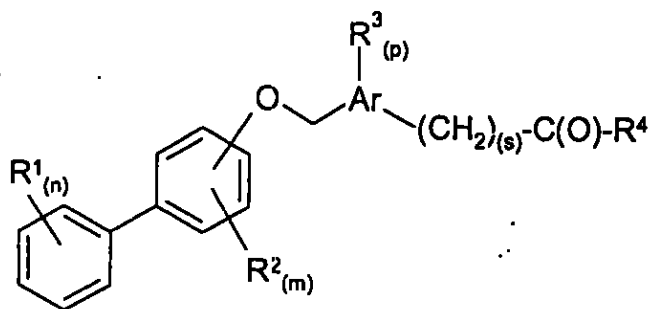


en la que R¹, R², R³, R⁴, m, n, p y s tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas que los contengan. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la activación de la enzima glucógeno-sintasa, por ejemplo la diabetes.

ACIDOS BIARILOXIMETILAREN-CARBOXILICOS

La presente invención se refiere a nuevos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, a su fabricación y al uso de los ácidos biariloximetilarenocarboxílicos y sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos y, más específicamente, al uso de ácidos biariloximetilarenocarboxílicos y sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos para el tratamiento o prevención de la diabetes, en especial de la diabetes de tipo 2. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

En concreto, la presente invención se refiere a nuevos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos de la fórmula (I)



(I)

en la que

- Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
- R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;
- R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2, y

s es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
con la condición de que

- 5 a) cuando Ar es furanilo, p y s no sean cero y el
compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-
furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido
5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,
- 10 b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-
(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-
iloximetil)-benzoico y
- c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido
5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

Se ha constatado que los compuestos de la fórmula I son
15 útiles en el tratamiento y la prevención de la diabetes, en
especial de la diabetes de tipo 2.

La diabetes mellitus es un trastorno frecuente y grave
que afecta a 10 millones de personas en Estados Unidos
[Harris, M. I., *Diabetes Care* 1998, 21 (3S), suplemento 11C],
20 exponiéndolas a un mayor riesgo de apoplejía, trastornos
cardíacos, lesiones renales, ceguera y amputación. La
diabetes se caracteriza por una disminución en la secreción
de insulina y/o un trastorno en la capacidad de los tejidos
periféricos de responder a la insulina, lo cual se traduce en
25 niveles más altos de glucosa en plasma. La incidencia de la
diabetes va en aumento y este aumento se ha asociado al
aumento de los casos de obesidad y de vida sedentaria. Hay
dos formas de diabetes: la dependiente de la insulina y la no

dependiente de la insulina, la mayor parte de los diabéticos sufren la forma de la enfermedad que no es dependiente de la insulina, conocida también como diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM). Debido a la
5 gravedad de sus consecuencias, existe una necesidad urgente de poder controlar la diabetes.

El tratamiento de la NIDDM se inicia por la general con una pérdida de peso, una dieta sana y una programa de ejercicio físico. Sin embargo, estos factores a menudo no son
10 suficientes para controlar la enfermedad y por ello se dispone ya de un gran número de tratamientos farmacológicos, incluida la insulina, la metformina, las sulfonilureas, la acarbosa y las tiazolidinadionas. Cada uno de estos tratamientos adolece de inconvenientes y existe una necesidad cre-
15 ciente de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes.

La metformina es un agente eficaz que reduce los niveles de glucosa en plasma en ayunas y aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente aumentando la síntesis de glucógeno [De Fronzo, R. A.,
20 *Drugs* 1999, 58 supl. 1, 29]. La metformina conduce además a la reducción de los niveles de colesterol LDL y de triglicéridos [Inzucchi, S. E., *JAMA* 2002, 287, 360]. Sin embargo, pierde su eficacia cuando el período de tratamiento se prolonga durante años [Turner, R. C. y col., *JAMA* 1999, 281,
25 2005].

Las tiazolidinadionas son activadores del receptor nuclear gamma activado por el proliferador de peroxisomas. Son eficaces para reducir los niveles de glucosa en sangre y

su eficacia se atribuye primariamente a la reducción de la resistencia a la insulina de la musculatura del esqueleto [Tadayyon, M. y Smith, S.A., *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 307]. Un inconveniente que tiene asociado el uso de
5 tiazolidinadionas es el aumento de peso.

Las sulfonilureas fijan al receptor de sulfonilurea de las células beta pancreáticas, estimulan la secreción de insulina y, por consiguiente, reducen los niveles de glucosa en sangre. El uso de sulfonilureas lleva también asociado el
10 aumento de peso [Inzucchi, S. E., *JAMA* 2002, 287, 360] y, al igual que la metformina, van perdiendo su eficacia con el tiempo [Turner, R. C. y col., *JAMA* 1999, 281, 2005]. Otro problema que surge a menudo en los pacientes tratados con sulfonilureas es la hipoglucemia [Salas, M. y Caro, J. J.,
15 *Adv. Drug React. Tox. Rev.* 2002, 21, 205-217].

La acarbosa es un inhibidor de la enzima alfa-glucosidasa que descompone los disacáridos e hidratos de carbono complejos en los intestinos. Tiene una eficacia menor que la metformina o las sulfonilureas y provoca molestias
20 intestinales y diarrea, que a menudo se traduce en la interrupción de su uso [Inzucchi, S. E., *JAMA* 2002, 287, 360].

Dado que ninguno de estos tratamientos es eficaz a largo plazo sin efectos secundarios graves, sigue habiendo necesidad de nuevos fármacos para tratar la diabetes del tipo
25 2.

En la musculatura del esqueleto y en el hígado, existen dos vías principales de utilización de la glucosa: la glucólisis o metabolismo oxidante, en el que se oxida la

66

glucosa para convertirla en piruvato; y la glucogénesis o almacenaje de la glucosa, que consiste en acumular reservas de glucosa en su forma polimérica que es el glucógeno. La etapa clave de la síntesis del glucógeno es la adición del derivado de glucosa UDP-glucosa a la cadena de glucógeno en formación y esta etapa se cataliza con la enzima glucógeno-sintasa [Cid, E. y col., *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 33614]. Existen dos isoformas de la glucógeno-sintasa, encontradas en el hígado [Bai, G. y col., *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 7843] y otros tejidos periféricos, incluidos los músculos [Browner, M. F. y col., *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, 86, 1443]. Hay indicios de tipo clínico y genético que implican a la glucógeno-sintasa en la diabetes de tipo 2. La actividad de la glucógeno-sintasa, tanto basal como activada por la insulina, en células musculares de sujetos diabéticos es significativamente menor que en las células de sujetos no diabéticos delgados [Henry, R. R. y col., *J. Clin. Invest.* **1996**, 98, 1231-1236; Nikulina, S. E. y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, 86, 4307-4314]. Además, diversos estudios han puesto de manifiesto que los niveles de glucógeno son menores en pacientes diabéticos que en sujetos de control [Eriksson, J. y col., *N. Engl. J. Med.* **1989**, 331, 337; Schulman, R. G. y col., *N. Engl. J. Med.* **1990**, 332, 223; Thorburn, A. W. y col., *J. Clin. Invest.* **1991**, 87, 489], y además, los estudios genéticos han puesto de manifiesto las asociaciones en diversas poblaciones entre la diabetes de tipo 2 y la mutación del gen GYS1 que codifica la isoforma

muscular de la glucógeno-sintasa [Orhu-Melander, M. y col., *Diabetes* 1999, 48, 918].

La glucógeno-sintasa es objeto de una regulación compleja, que comporta la fosforilación por lo menos de nueve
5 sitios [Lawrence, J. C., Jr. y Roach, P. J., *Diabetes* 1997, 46, 541]. La forma desfosforilada de la enzima es activa. La glucógeno-sintasa se fosforila por acción de un gran número de enzimas, de las cuales la mejor conocida es la glucógeno-sintasa-cinasa 3β (GSK3 β) [Tadayyon, M. y Smith, S.A., *Expert*
10 *Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 307] y la glucógeno-sintasa se desfosforila por acción de una proteína-fosfatasa del tipo I (PP1) y una proteína-fosfatasa del tipo 2A (PP2A). Por otro lado, la glucógeno-sintasa se regula por acción de un ligando endógeno, el glucosa-6-fosfato que estimula de modo alostérico
15 rico la actividad de la glucógeno-sintasa provocando un cambio de conformación en la enzima que la hace más susceptible de desfosforilación por acción de las proteína-fosfatasas que la forma activa de la enzima [Gomis, R. R. y col., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 23246].

20 Se han propuesto diversos mecanismos para describir el efecto de la insulina en la reducción de los niveles de glucosa en sangre, cada uno de los cuales se traduce en un aumento del almacenaje de la glucosa en forma de glucógeno. En primer lugar, la absorción de glucosa se aumenta mediante
25 el reclutamiento del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática [Holman, G. D. y Kasuga, M., *Diabetologia* 1997, 40, 991]. En segundo lugar, hay un aumento de la concentración de glucosa-6-fosfato, el activador alostérico

✗

de la glucógeno-sintasa [Villar-Palasí, C. y Guinovart, J. J., FASEB J. 1997, 11, 544]. En tercer lugar, la cascada de cinasas que se inicia con la actividad de la tirosina-cinasa del receptor de insulina se traduce en la fosforilación e inactivación de la GSK3 β , previniendo de este modo la desactivación de la glucógeno-sintasa [Cohen, P., Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555; Yeaman, S. J., Biochem. Soc. Trans. 2001, 29, 537].

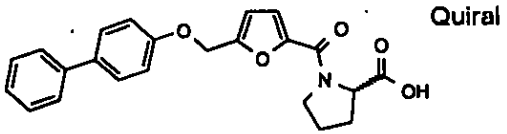
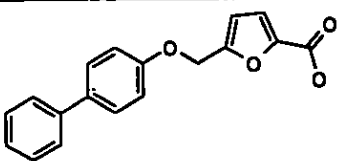
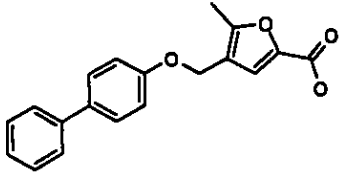
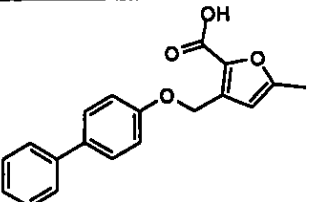
Debido a que se ha observado una disminución significativa de la actividad de la glucógeno-sintasa en pacientes diabéticos y debido a que desempeña un papel clave en la utilización de la glucosa, la activación de la enzima glucógeno-sintasa permite alcanzar un equilibrio terapéutico en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los únicos activadores alostéricos de la enzima son el glucosa-6-fosfato [Leloir, L. F. y col., Arch. Biochem. Biophys. 1959, 81, 508] y el glucosamina-6-fosfato [Virkkamaki, A. y Yki-Jarvinen, H., Diabetes 1999, 48, 1101].

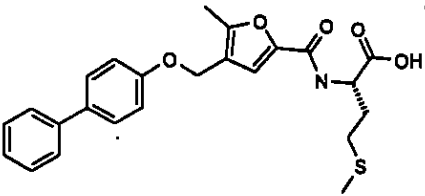
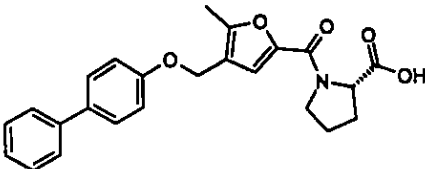
Resumiendo, se ha observado que los ácidos biariloximetilarenocarboxílicos descritos en la presente son activadores de la glucógeno-sintasa. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes de tipo 2 y/o el trastorno en la tolerancia de la glucosa así como en otros estados, en los que la activación de la enzima glucógeno-sintasa se traduce en un beneficio terapéutico.

En la técnica se conocen ya algunos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos. Sin embargo, ninguno de los compues-

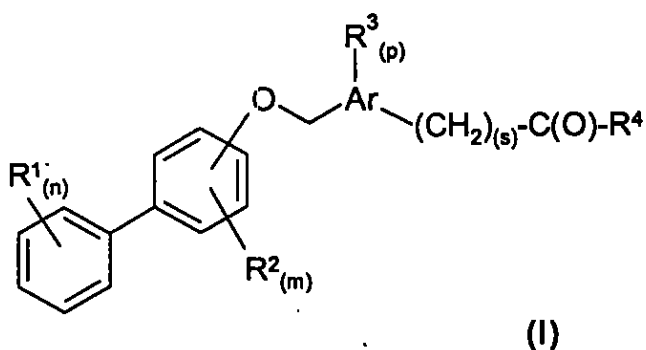
tos conocidos se ha asociado con el tratamiento de enfermedades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-sintasa ni con ninguna composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-sintasa. Andersen, H. S. y col., WO 9740017, describen la estructura y la vía sintética para obtener el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico como producto intermedio de la síntesis de inhibidores SH2. Winkelmann, E. y col., DE 2842243, describen el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico como agente hipolipémico. Mueller, T. y col., DE 4142514, describen el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico como fungicida.

Los siguientes compuestos son productos comerciales suministrados por la empresa ChemBridge Corporation, San Diego, CA o ChemDiv, Inc. San Diego, CA. No se describen la utilidad que puedan tener.

	ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pi-rrolidina-2-carboxílico
	ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico
	ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-5-metil-furano-2-carboxílico
	ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-5-metil-furano-2-carboxílico

	Quiral ácido S-2-([4-(bifenil-4-iloxi- metil)-5-metil-furano-2-carbo- nil]-amino)-4-metilsulfanil- butírico
	Quiral ácido L-1-[4-(bifenil-4-iloxi- metil)-5-metil-furano-2-carbo- nil]-pirrolidina-2-carboxílico

Según un aspecto de la presente invención, se propor-
ciona un compuesto de la fórmula (I)



en la que R¹, R², R³, R⁴, n, m, p y s tienen los significados
5 que se describen a continuación.

Según otro aspecto de la presente invención, se
proporciona una composición farmacéutica que contiene un
compuesto de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente
aceptables, y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente
10 aceptables.

Según otro aspecto de la presente invención, se
proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades
asociadas con la activación de la enzima glucógeno-sintasa,
que consiste en administrar a un paciente que lo necesite,
15 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
fórmula (I).

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se comprenderán mejor mediante la referencia a la descripción y reivindicaciones que siguen.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

En esta especificación, el término "inferior" se utiliza para indicar un grupo que contiene de uno a siete, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo, con preferencia a flúor y cloro.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono.

Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos p.ej. por halógeno, hidroxil, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$ y/o $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. Son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además con restos del tipo

68

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, etcétera. Un grupo alquilo inferior puede tener además un modelo de sustitución ya descrito anteriormente con ocasión del término "alquilo". Son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $R'-O-$, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $R'-O-$, en el que R' es alquilo inferior. Son ejemplos de grupos alcoxi inferior p.ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Los grupos alcoxi y alcoxi inferior pueden tener opcionalmente un modelo de sustitución ya descrito anteriormente con ocasión del término "alquilo". Son preferidos los grupos alcoxi y alcoxi inferior sin sustituir.

El término "aminoácido" se refiere tanto a los aminoácidos naturales, a su enantiómeros, como a los aminoácidos no naturales. Los aminoácidos naturales incluyen a la alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), el ácido aspártico (Asp), la cisteína (Cis), glutamina (Gln), el ácido glutámico (Glu), la glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lis), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Tr), triptofano (Trp), tirosina (Tir) y valina (Val). Los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a: el ácido azetidina-carboxílico, el ácido 2-aminoadípico, el ácido 3-aminoadípico, la beta-alanina, el ácido 2-aminobutírico, 4-aminobutírico, el ácido 6-aminocaproico, el ácido 2-aminoheptanoico, el ácido 2-aminoisobutírico, el ácido 3-aminoisobutí-

rico, el ácido 2-aminopimélico, el ácido 2,4-diaminoiso-
butírico, el ácido 2,2'-diaminopimélico, el ácido 2,3-diami-
nopropiónico, la N-etilglicina, N-etilasparagina, hidroxil-
lisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxipro-
lina, alo-isoleucina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-
metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina y el ácido
pipecólico.

El término "arilo" se refiere a un anillo o un sistema
de anillos carbocíclico o heterocíclico aromático, que tiene
con preferencia de 5 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de
grupos arilo el fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo,
tiazolilo y oxazolilo, que pueden estar opcionalmente mono- o
multi-sustituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior,
halógeno, CN, CF₃, hidroxil, NO₂, NH₂, N(H, alquilo inferior)
y/o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos son el
alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o NO₂.

El término "heterociclo" se refiere a un anillo de 5 ó
6 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos
entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo la tetrahi-
dropiridina, dihidrofurano, dihidropirano, furilo, pirrolilo,
piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, oxazolilo,
oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o imidazo-
lilo. Un grupo heterociclo puede estar opcionalmente
sustituído por un grupo arilo o tener un modelo de
sustitución similar al descrito antes con ocasión del término
"arilo".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca
las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos

inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, etcétera, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas formadas con son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y las sales del ácido metanosulfónico.

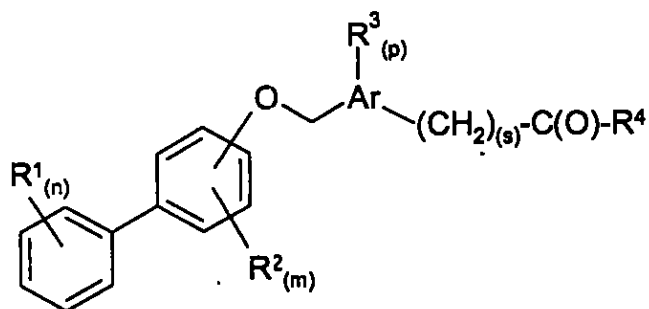
10 Este término abarca también las sales carboxilato que tienen cationes orgánicos e inorgánicos, por ejemplo cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio); amonio; o cationes orgánicos, por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-
15 hidroxietilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamonio, etcétera. Otros cationes incluidos dentro del término anterior son las formas protonadas de la procaína, quinina y N-metilglucosamina y las formas protonadas de los aminoácidos básicos, por ejemplo la glicina, ornitina,
20 histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que se elimina o se sustituye durante una reacción. Son ejemplos de grupos salientes los halógenos, el mesilato y tosilato.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)

25

/x



(I)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

5 R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitró;

10 R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2, y

s es 0, 1 ó 2;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que

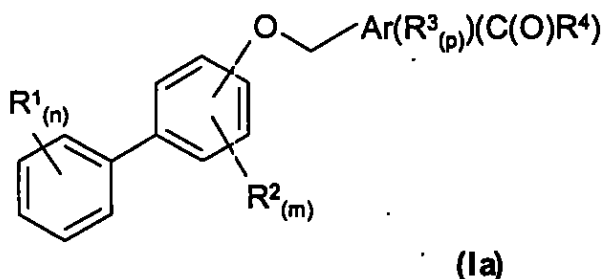
a) cuando Ar es furanilo, p y s sean cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bife-
20 nil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido

5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que

a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o de la
5 fórmula (Ia), en la que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno.

En otra forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) definidas anteriormente, en las que R^4 es un grupo hidroxilo.

10 Además, los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) definidas anteriormente, en las que R^4 es una prolina, unida a través de su átomo de nitrógeno, constituyen otra forma preferida de ejecución de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia),
15 en la que Ar es un grupo arilo, con preferencia un grupo fenilo, constituyen otra forma preferida de ejecución de la presente invención.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o de la
20 fórmula (Ia) definidas antes, en las que Ar es furanilo.

En otra forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) definidas antes, en las que Ar es tiofenilo.

Todavía otra forma preferida de ejecución de la
25 presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) definidas anteriormente, en las que Ar es tiazolilo.

Los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) constituyen una forma de ejecución preferida de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) tomados incluso a
5 título individual constituyen una forma de ejecución preferida de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula general (I) o de la fórmula (Ia) son los elegidos entre el grupo formado por

- 10 el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- 15 el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- 20 el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- 25 lico;
- el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

3

- lico;
- el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- 5 el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
- el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico;
- el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- 10 el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 15 lico;
- el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 20 el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 25 el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-

pirrolidina-2-carboxílico;

el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico; y

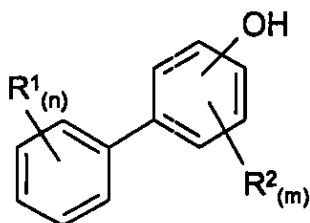
el ácido 1-[[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-5 amino]-ciclopentanocarboxílico.

Se observará que los compuestos de la fórmula general (I) o de la fórmula (Ia) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales.

Los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) pueden obtenerse (fabricarse) por los métodos que se indican seguidamente en los ejemplos o bien por otros métodos similares. Las condiciones de reacción apropiadas para las distintas etapas de dicha reacción son ya conocidas por los expertos en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales o bien compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los indicados a continuación o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

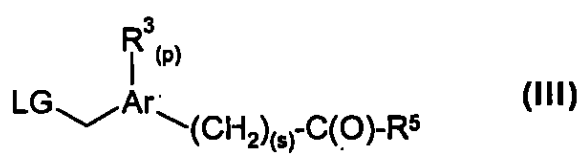
En una forma de ejecución, la invención se refiere a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I (o de la fórmula Ia), dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

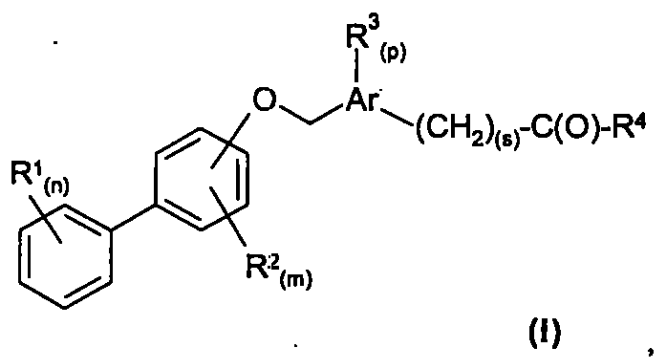


(II)

en la que R¹, R², m y n tienen los significados definidos anteriormente,
 en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



5. en la que Ar, R³, p y s tienen los significados definidos anteriormente, LG representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo o yodo y R⁵ representa un grupo protector, y posteriormente en eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



10

en la que R⁴ significa hidroxil, y Ar, de R¹ a R³, m, n, p y s tienen los significados definidos anteriormente, y opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y posteriormente en
 15 eliminar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido.

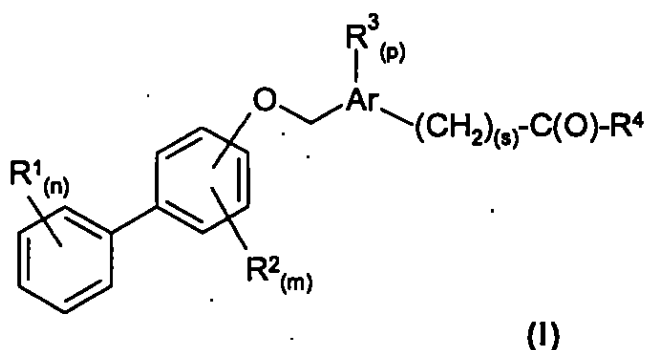
En otra forma de ejecución, la invención se refiere al proceso recién descrito, con la condición de que no se
 20 obtengan los compuestos siguientes:
 el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-

- pirrolidina-2-carboxílico,
 el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,
 el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico,
 el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico ni
 5 el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos
 de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) de la presente inven-
 ción pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento
 y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la activación de
 10 la enzima glucógeno-sintasa. Con preferencia, los compuestos
 de la presente invención pueden utilizarse para tratar la
 diabetes de tipo 2.

La invención se refiere además a composiciones farma-
 céuticas que contienen un compuesto ya definido anteriormente
 15 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

En una forma de ejecución, la presente invención se
 refiere a una composición farmacéutica que contiene un com-
 puesto de la fórmula (I)



20 en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
 R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el
 grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-

fluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

5 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

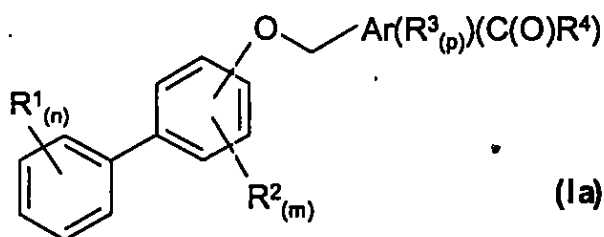
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

10 En una forma preferida de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (Ia)



en la que

15 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

20 R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

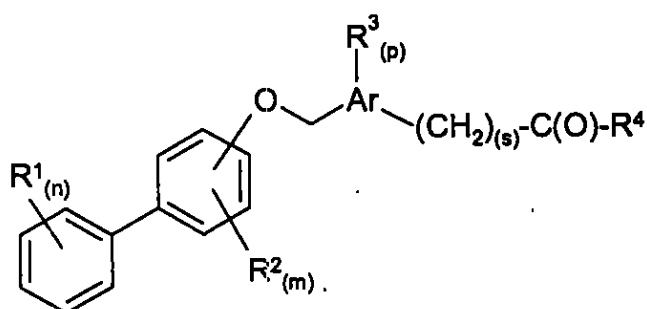
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que

a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-

(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

5 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ son átomos de hidrógeno;

10 R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida antes, en la que n es 1 y R¹ se elige entre el grupo formado por un grupo metilo, un grupo metoxi, un halógeno y un grupo nitro.

Es especialmente preferida una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida anteriormente, en la que n es 1 y R¹ es cloro o bromo.

25 En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida antes, en la que m es 1 y R² es un átomo de cloro.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida antes, en la que p es 0.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se
5 refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida anteriormente, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo.

Todavía en otra forma preferida de ejecución, la
10 invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R⁴ es un grupo hidroxilo.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la
15 fórmula (I) ya definida antes, en la que R⁴ es prolina, unida al compuesto mediante su átomo de nitrógeno.

En una forma de ejecución especialmente preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) ya definida anteriormente, en la que el compuesto se elige entre el grupo
20 formado por:

el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

25 el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

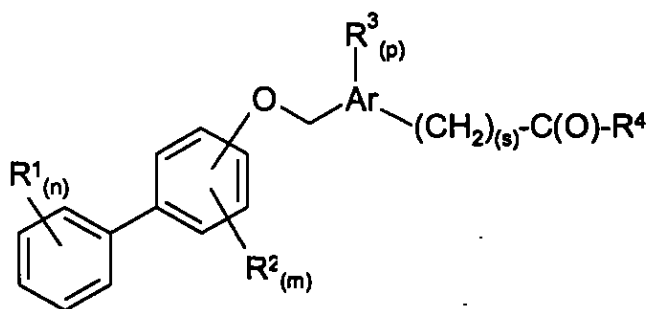
el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

- el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
5 el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbo-
xílico;
el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
10 lico;
el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
15 el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
20 el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico;
el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carbo-
xílico;
25 el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxí-
lico;
el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

- el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 5 el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 10 lico;
- el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- 15 el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-L-pirolidina-2-carboxílico;
- el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirolidina-2-carboxílico;
- el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico; y
- 20 el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico.

Por otro lado, en una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención

25 de una enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-sintasa, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula siguiente (I)



(II)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el
 5 grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
 fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
 quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de
 nitrógeno del aminoácido;

10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

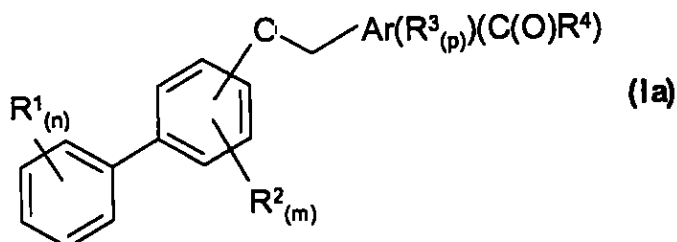
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma preferida de ejecución, la enfermedad es la
 15 diabetes.

En otra forma de ejecución, la presente invención se
 refiere a un método de tratamiento o prevención de una
 enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-
 sintasa, que consiste en administrar a un paciente que lo
 20 necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
 de la fórmula siguiente (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
 5 fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
 quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

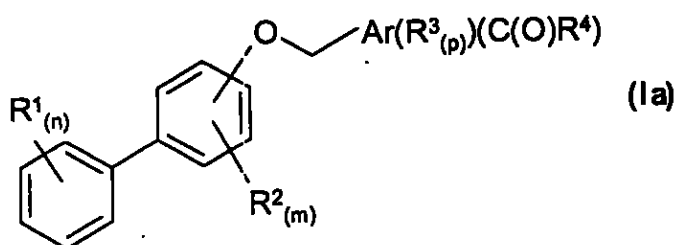
10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma preferida de ejecución, la presente
 15 invención se refiere a un método de tratamiento o prevención
 de la diabetes, que consiste en administrar a un paciente que
 lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un
 compuesto de la fórmula siguiente (Ia)



20 en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-fluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dial-quilamino, ciano y nitro;

5 R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

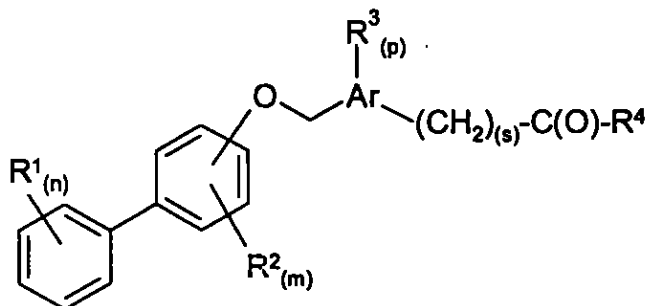
n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

15 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-fluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dial-quilamino, ciano y nitro;

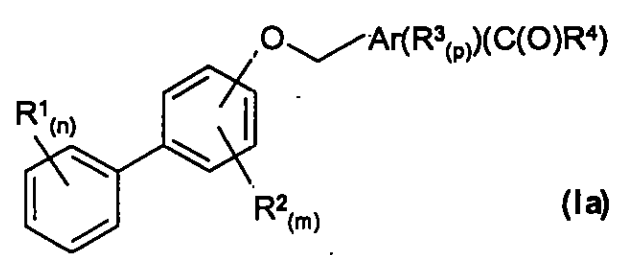
20 R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
para el uso como medicamento.

En una forma preferida de ejecución, la invención se
5 refiere a un compuesto de la fórmula (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

10 R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el
grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de
nitrógeno del aminoácido;

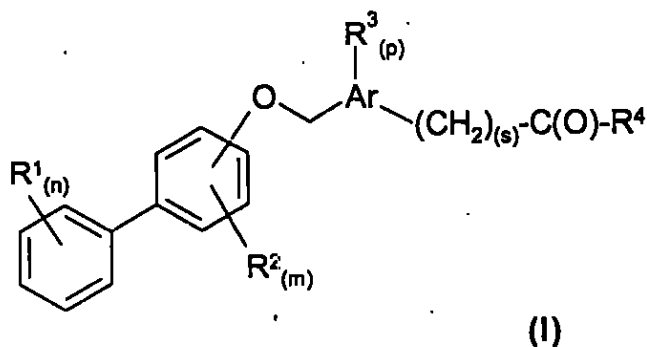
15 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
para el uso como medicamento.

20 En otra forma de ejecución, la invención se refiere al
uso de un compuesto de la fórmula I



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitró;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

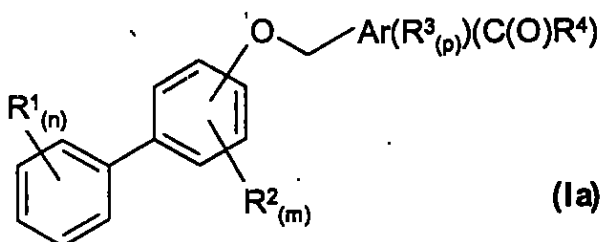
p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento

o prevención de una enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-sintasa.

En una forma preferida de ejecución, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

10 p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-sintasa.

15 Con mayor preferencia, la invención se refiere al uso de un compuesto elegido entre el grupo formado por

el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

20 el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

25 el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

- el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- 5 lico;
- el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- lico;
- el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- lico;
- 10 el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- lico;
- el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- lico;
- el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
- 15 el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico;
- lico;
- el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico;
- el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- 20 el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- lico;
- el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 25 lico;
- el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- lico;

22

- el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 5 el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ... el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- 10 el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;
- el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-L-pirrolidina-2-carboxílico;
- el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico; y
- el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de una
- 20 enfermedad mediada por la activación de la enzima glucógeno-sintasa.

En una forma preferida de ejecución, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o

25 prevención de la diabetes.

Los compuestos de la fórmula I o de la fórmula (Ia) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como

medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos para la administración por vía enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse por ejemplo por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de 5 gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o de 10 soluciones de infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La fabricación de los preparados farmacéuticos puede efectuarse por un método que es familiar a los expertos en la materia y consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I o de la fórmula (Ia) y/o sus sales farmacéutica- 15 mente aceptables, opcionalmente combinados con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto materiales excipientes idóneos, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, junto con los adyuvantes farmacéuticos habi- 20 tuales.

Los materiales excipientes idóneos son no solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los orgánicos. Como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden 25 utilizarse por tanto la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera. Para las cápsulas de gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las

94

ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que se pueda prescindir de los excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcétera. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

En calidad de adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula (Ia) puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que se pretende controlar, la edad y el estado de salud del paciente concreto y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos

se toma en consideración una dosis diaria puede variar de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación al día, p.ej. de 1 a 4 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula Ia, con preferencia de 1 a 100 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende limitar en modo alguno el alcance de la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por métodos convencionales. Los procesos idóneos de síntesis de estos compuestos se facilitan en los ejemplos. Por lo general se pueden obtener los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) con arreglo a una de las vías de síntesis que se describen seguidamente: el desplazamiento nucleófilo o adición de Suzuki. Los suministradores de los materiales de partida para estas reacciones se mencionan a continuación.

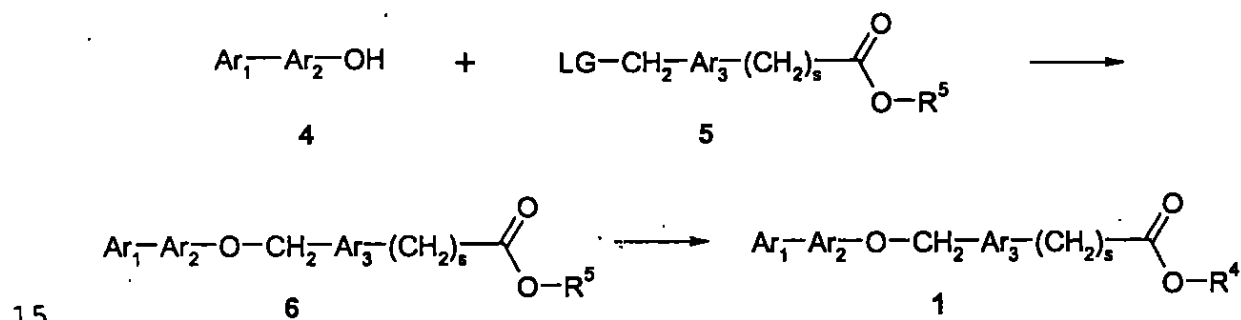
Desplazamiento nucleófilo

Tal como se indica en el esquema 1 se pueden obtener los compuestos de la invención por el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente LG de un compuesto de la fórmula 5 por un hidroxibiarilo de la fórmula 4 para obtener un compuesto de la fórmula 6 en la que R⁵ representa un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un ácido carboxílico. Después se elimina el grupo protector, obteniéndose

dose el compuesto de la invención de la fórmula 1, en la que R^4 es hidroxilo.

El experto en síntesis orgánica conoce muchos grupos protectores R^5 . Por ejemplo, en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se enumeran diversos grupos protectores idóneos. Los grupos protectores preferidos son los que son compatibles con las condiciones de la reacción, aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Son ejemplos de grupos protectores los ésteres de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (p.ej. los ésteres metílico ($R^5 = CH_3$), etílico ($R^5 = CH_2CH_3$), o tert-butílico ($R^5 = C(CH_3)_3$), o el éster bencílico ($R^5 = CH_2C_6H_5$).

Esquema 1



El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente LG del compuesto 5 puede efectuarse por métodos convencionales. Por ejemplo, en el caso de que LG represente un grupo saliente cloro, bromo o yodo, la reacción se llevará a cabo de modo conveniente tratando el compuesto 5 con el compuesto 4 en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico) o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato potásico) en un disol-

vente inerte (p.ej. N,N-dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100 grados.

La conversión del compuesto 6, en el que R^5 representa un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un ácido carboxílico, en el compuesto 1 por eliminación del grupo protector del ácido carboxílico (desprotección) se realiza en condiciones de reacción bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se describen en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por ejemplo, en el caso de que R^5 sea metilo o etilo, la reacción puede efectuarse de modo conveniente tratando el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico, o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Otro ejemplo: en el caso de que R^5 sea un grupo que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcanocarboxílico halogenado, por ejemplo el ácido trifluoracético, etcétera. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente orgánico

inerte (por ejemplo diclorometano) y a una temperatura entre 0 grados y temperatura ambiente, con preferencia en torno a temperatura ambiente. Como ejemplo final (no limitante): en el caso de que R^5 sea un grupo que pueda eliminarse por 5 hidrogenación catalítica y eligiendo las demás condiciones de tal modo que los restantes grupos funcionales de la molécula sean estables en dichas condiciones, la reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador del tipo metal noble, por ejemplo paladio sobre 10 carbón, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol) en torno a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

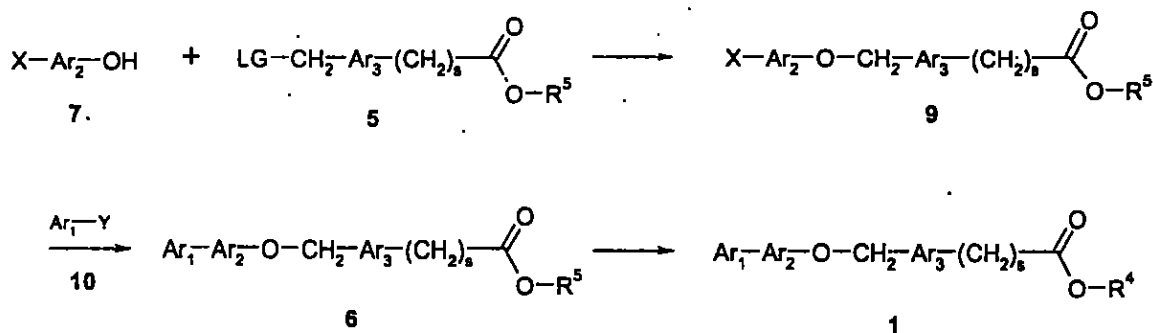
Adición de Suzuki

Tal como se presenta en el esquema 2, los compuestos de 15 la invención pueden obtenerse por una secuencia de reacciones que empieza con el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente LG de un compuesto de la fórmula 5 por un compuesto de la fórmula 7, en la que X representa un grupo que puede actuar como grupo saliente en una reacción de adición 20 catalizada por un metal noble, por ejemplo una reacción de Suzuki o una reacción de Stille, para formar un compuesto de la fórmula 9 en la que R^5 representa un grupo protector empleado habitualmente para proteger un ácido carboxílico. A continuación se puede hacer reaccionar el compuesto de la 25 fórmula 9 con un reactivo organometálico de la fórmula 10 (por ejemplo, un ácido borónico o un reactivo orgánico de estaño) mediante una catálisis con un metal noble, obteniéndose un compuesto biarilo de la fórmula 6. A continuación se

elimina el grupo protector obteniéndose el compuesto de la invención de la fórmula 1, en la que R^4 es hidroxilo.

Los expertos en química orgánica conocen muchos grupos protectores R^5 . Por ejemplo, en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se enumeran diversos grupos protectores idóneos. Los grupos protectores preferidos son los que son compatibles con las condiciones de la reacción, aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Son ejemplos de grupos protectores los ésteres de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (p.ej. los ésteres metílico ($R^5 = CH_3$), etílico ($R^5 = CH_2CH_3$), o tert-butilico ($R^5 = C(CH_3)_3$), o el éster bencílico ($R^5 = CH_2C_6H_5$).

Esquema 2



El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente LG del compuesto 5 puede efectuarse por métodos convencionales. Por ejemplo, en el caso de que LG represente un grupo saliente cloro, bromo o yodo, la reacción se llevará a cabo de modo conveniente tratando el compuesto 5 con el compuesto 7 en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico) o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato potásico) en un disol-

vente inerte (p.ej. N,N-dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100 grados.

La reacción de un compuesto de la fórmula 9, en la que X representa un grupo saliente, por ejemplo yodo, bromo o triflato, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y representa un ácido borónico, un éster boronato, el trimetil-estaño o el tri-n-butil-estaño, para obtener un compuesto de la fórmula 6 puede llevarse a cabo aplicando las condiciones de adición de Suzuki o Stille que el experto en la materia conocer perfectamente. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 9 en la que X representa yodo con un compuesto de la fórmula 10 en la que Y representa $B(OH)_2$, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. la N,N-dimetilformamida) o un éter (p.ej. dioxano) o agua, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio(0) (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) o un compuesto que pueda reducirse "in situ" para obtener paladio(0) (por ejemplo, acetato de paladio (II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II)), en presencia adicional (opcional) de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-tert-butilfosfina, y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino (p.ej. fosfato potásico o carbonato sódico) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100 grados, con preferencia entre temperatura ambiente y 50 grados.

La conversión del compuesto 6, en el que R^5 representa un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un ácido carboxílico, en el compuesto 1 por eliminación del grupo protector del ácido carboxílico (desprotección) se realiza en condiciones de reacción bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se describen en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por ejemplo, en el caso de que R^5 sea metilo o etilo, la reacción puede efectuarse de modo conveniente tratando el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico, o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Otro ejemplo: en el caso de que R^5 sea un grupo que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcanocarboxílico halogenado, por ejemplo el ácido trifluoracético, etcétera. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo diclorometano) y a una temperatura entre 0 grados y temperatura ambiente, con preferencia en torno a

temperatura ambiente. Como ejemplo final (no limitante): en el caso de que R^5 sea un grupo que pueda eliminarse por hidrogenación catalítica y eligiendo las demás condiciones de tal modo que los restantes grupos funcionales de la molécula sean estables en dichas condiciones, la reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador del tipo metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol) en torno a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

Materiales de partida: Compuestos de la fórmula 4

Muchos compuestos de la fórmula 4 son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla siguiente se recogen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
3-alil-bifenil-4-ol	White y col., <i>J. Amer. Chem. Soc.</i> 1958 , 80, 3271
4'-bromo-bifenil-4-ol	Bell y col., <i>J. Chem. Soc.</i> 1927 , 1131
2-(4-bromo-fenil)-pirimidin-5-ol	Kizner, T. A. y col., <i>Khim. Getrotsikl. Soedin.</i> 1990 , 801
4'-butoxi-bifenil-4-ol	Pollino, Joel M., <i>Synthesis</i> 2002 , 1277
3-tert-butil-bifenil-4-ol	Davis B. R. y col., <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> 1982 , 1499
5-(4-tert-butil-fenil)-	Hunter, G. A. y col., <i>J. Chem.</i>

Nombre	Referencia
tiofen-3-ol	Soc. Perkin Trans. 1 1995 , 1209
2-cloro-bifenil-4-ol	Mattingly, P. G. y col., US 5,145,790
3-cloro-bifenil-4-ol	Burckhalter y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1946 , 68, 1894
4'-cloro-bifenil-4-ol	Abernethy y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1943 , 65, 1464
2',5'-dicloro-bifenil-4-ol	Reich, I. L. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 1981 , 46, 3721
3,4'-dicloro-bifenil-4-ol	Abernethy y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1943 , 65, 1464
3,5-dicloro-bifenil-4-ol	Colbert y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1934 , 56, 2128
3,2'-dietil-bifenil-4-ol	Schroetter, E. y col., <i>Pharmazie</i> 1974 , 29, 374
2',4'-difluor-bifenil-4-ol	Hannah, J. y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1978 , 21, 1093
4'-etil-bifenil-4-ol	Leigh, T. y col., GB 1121722
4'-fluor-bifenil-4-ol	Takatsu, H. y col., <i>Mol. Cryst. Liq. Cryst.</i> 1984 , 108, 157
4'-fluor-3-metil-bifenil-4-ol	Hannah, J. y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1978 , 21, 1093
6-(4-fluor-fenil)-piridin-3-ol	Walford, G. L. y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1971 , 14, 339
4'-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído	Revell, J. D. <i>Org. Lett.</i> 2002 , 4, 3071

Nombre	Referencia
1-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-etanona	Boy, P., <i>J. Org. Chem.</i> 1994 , 59, 4482
4'-yodo-bifenil-4-ol	Angeletti y col., <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1928 , 58, 634
4'-metoxi-bifenil-4-ol	Sakurai, H. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 2002 , 67, 2721
5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-3-ol	Pinkin, L. D. y col., <i>Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)</i> 1987 , 23, 345
3-metil-bifenil-4-ol	Colbert y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1946 , 68, 270
4'-metil-bifenil-4-ol	Colbert y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1946 , 68, 270
2'-nitro-bifenil-4-ol	Schultz y col., <i>Justus Liebigs Ann. Chem.</i> 1881 , 209, 351
3-nitro-bifenil-4-ol	Behre, H., WO 0177061
4'-nitro-bifenil-4-ol	Bell y col., <i>J. Chem. Soc.</i> 1926 , 3047
2-(4-nitro-fenil)-pirimidin-5-ol	Kizner, T. A. y col., <i>Khim. Geterotsikl. Soedin.</i> 1990 , 801
6-fenil-piridin-3-ol	Kurita, J. <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 1987 , 35, 3166
2-fenil-pirimidin-5-ol	Maurer, F. y col., US 5,010,193
5-fenil-tiofen-3-ol	Friedlaender y col., <i>Chem. Ber.</i> 1912 , 45, 3391
3,5,4'-tricloro-bifenil-	Abernethy y col., <i>J. Am. Chem.</i>

Nombre	Referencia
4-ol	Soc. 1943, 65, 1464
4'-trifluormetil-bifenil-4-ol	Le Barny, P. y col., Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1985, 127, 413
2',4',6'-trimetil-bifenil-4-ol	Haefelinger, G. y col., Chem. Ber. 1978, 111, 1323

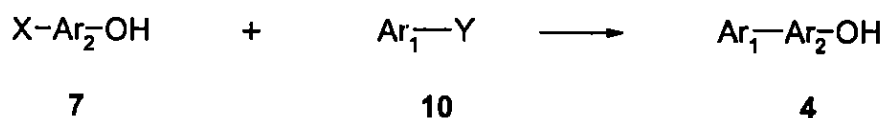
Además, muchos compuestos de la fórmula 4 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Proveedor
2-amino-4-fenilfenol	Aldrich, Milwaukee, WI
2-bromo-4-fenilfenol	Maybridge plc, Tintagel, UK
4-cloro-4'-hidroxibifenil	TCI America, Portland, OR
4,4'-dihidroxibifenil	Aldrich, Milwaukee, WI
3,4'-dimetil-bifenil-4-ol	Maybridge plc, Tintagel, UK
2-fluor-bifenil-4-ol	Bionet Research Ltd., Cornwall, UK
4-fluor-4'-hidroxi-bifenil	Apin Chemicals Ltd., Abingdon, Oxon, UK
4-hidroxi-2'-nitrobifenil	TCI America, Portland, OR
4-hidroxi-4'-aminobifenil	Apin Chemicals Ltd., Abingdon, Oxon, UK
4'-hidroxi-4-bifenil-carbonitrilo	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4'-hidroxi-4-bife-	Aldrich, Milwaukee, WI

Nombre	Proveedor
nilcarboxílico	
4-hidroxi-4'-metoxibifenilo	TCI America, Portland, OR
4-hidroxi-4'-nitrobifenilo	TCI America, Portland, OR
2-yodo-4-fenilfenol	SALOR, Aldrich, Milwaukee, WI
4-(4'-yodofenil)fenol	Apin Chemicals Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK
4-(4-metilfenil)fenol	Maybridge plc, Tintagel, UK
4'-hidroxi-bifenil-4-carboxilato de metilo	Bionet Research Ltd., Cornwall, UK
2-nitro-4-fenilfenol	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-fenilfenol	Aldrich, Milwaukee, WI

Los compuestos de la fórmula 4 que no son conocidos por la bibliografía técnica pueden obtenerse por reacciones que son de por sí conocidas. Por ejemplo, pueden obtenerse de modo conveniente con arreglo al esquema 3.

5

Esquema 3

La reacción de un compuesto de la fórmula 7, en la que X representa un grupo saliente, por ejemplo yodo, bromo, cloro o triflato, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y representa un ácido borónico, un éster boronato, el trimetil-estaño o el tri-n-butil-estaño, para obtener un

compuesto de la fórmula 6 puede llevarse a cabo aplicando las condiciones de adición de Suzuki o Stille que el experto en la materia conocer perfectamente. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa yodo con un compuesto de la fórmula 10 en la que Y representa $B(OH)_2$, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. la N,N-dimetilformamida) o un éter (p.ej. dioxano) o agua, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio(0) (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) o un compuesto que pueda reducirse "in situ" para obtener paladio(0) (por ejemplo, acetato de paladio (II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II)), en presencia adicional (opcional) de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-tert-butilfosfina, y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino (p.ej. fosfato potásico o carbonato sódico) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100 grados, con preferencia entre temperatura ambiente y 50 grados. Como ejemplos adicionales: la reacción puede llevarse a cabo en las condiciones de Sakurai, H. y col., J. Org. Chem. 2002, 67, 2721, o bien la reacción puede llevarse a cabo en fase sólida aplicando las condiciones de Revell, J. D. y Ganesan, A., Org. Lett. 2002, 4, 3071.

Materiales de partida: Compuestos de la fórmula 5

Muchos compuestos de la fórmula 5, en la que R⁵ representa un grupo protector empleado habitualmente como grupo protector de ácido carboxílico, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos 5 de la bibliografía técnica. En la tabla se incluyen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
3-(bromometil)-fenil-acetato de bencilo	A. Dorville y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 2551
4-(bromometil)-fenil-acetato de bencilo	K. Shen y col., <i>J. Biol. Chem.</i> 2001 , 276, 47311
2-(bromometil)-fenil-acetato de tert-butilo	C. L. Newton y col., WO 2003011222
2-(bromometil)-fenil-acetato de etilo	A. Peyman y col., US 5242908
3-(bromometil)-fenil-acetato de etilo	S. R. Kasibhatla y col., <i>J. Med. Chem.</i> 2000 , 43, 1508
2-(bromometil)-fenil-acetato de metilo	J. S. Sawyer y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 1200
2-(bromometil)-fenil-acetato de metilo	F. Roussi y col., <i>Tetrahedron</i> 1998 , 54, 10363
3-(bromometil)-fenil-acetato de metilo	J. H. Musser y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1987 , 30, 96
4-(bromometil)-fenil-acetato de metilo	K. C. Santhosh y col., <i>J. Med. Chem.</i> 2001 , 44, 703

106

Nombre	Referencia
3-[3-(bromometil)fenil]-propanoato de tert-butilo	A. G. Caldwell y N. Whittaker, US 4204068
3-[4-(bromometil)fenil]-propanoato de etilo	M. Babej y col., DE 2331081
3-[3-(bromometil)fenil]-propanoato de metilo	N. A. Norman, US 4084058
3-[4-(bromometil)fenil]-propanoato de metilo	D. V. Patel y col., WO 9623813
4-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol-1-acetato de etilo	F. Palacios y col., <i>Org. Prep. Proc. Intl.</i> 1995 , 27, 603
2-bromometil-benzoato de tert-butilo	Ziegler, T. y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> 2001 , 42, 569-572
3-bromometil-benzoato de tert-butilo	Danho, W. y col., US 5,508,437
2-bromometil-benzoato de metilo	Dvornikovs, V. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 2002 , 67, 2160-2167
3-bromometil-benzoato de metilo	Dvornikovs, V. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 2002 , 67, 2160-2167
5-bromometil-2-furano-carboxilato de etilo	Tsiboi, S. y col., <i>Bull. Chem. Soc. Japan</i> 1987 , 60, 1807-1812
5-bromometil-2-furano-carboxilato de metilo	Wityak, J. y col., <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1995 , 5, 2097-2100
6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo	Scopes, D. I. C. y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 490-501

Nombre	Referencia
2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo	Hallinan, E. A. y col., <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2001 , 9, 1-6
5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo	Curtin, M. L. y col., <i>J. Med. Chem.</i> 1998 , 41, 74-95
3-clorometil-benzoato de bencilo	Chen, D.-W. y col., <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> 2001 , 2796-2803
2-clorometil-benzoato de etilo	Gadient, F. y col., <i>Helv. Chim. Acta</i> 1962 , 45, 1860-1870
3-clorometil-benzoato de metilo	Matsukawa, T. y col., <i>Yakugaku Zasshi</i> 1950 , 70, 535-537. <i>Chem. Abs.</i> 45:36092 (1951)
4-(clorometil)-2-furano-acetato de etilo	K.-T. Tang y col., <i>Bull. Korean Chem. Soc.</i> 2002 , 23, 1333
5-clorometil-2-furano-carboxilato de n-butilo	Bremner, J. G. M. y col., US 2,450,108
5-clorometil-2-furano-carboxilato de etilo	Chakraborty, T. K. y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> 2002 , 43, 1317-1320
4-(clorometil)-2-furano-propanoato de metilo	J. S. U y K. T. Kang, <i>Bull. Korean Chem. Soc.</i> 1994 , 15, 1019
5-(clorometil)-2-furano-propanoato de metilo	J. W. Patterson y J. H. Fried, US 3922289
4-(clorometil)-1H-imidazol-1-acetato de 2-propenilo, monoclorhidrato	V. M. Girijavallabhan y col., <i>J. Antibiot.</i> 1986 , 39, 1182

Nombre	Referencia
2-(clorometil)-5-metil-4-oxazolacetato de metilo	S. Shibata y col., WO 9401433
5-(clorometil)-2-metil-3-tiofenoacetato de metilo	M. C. Van Zandt y L. Geraci, Leo. WO 2003044015
3-(3-clorometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propionato de metilo	G. Beaton y col., WO 2003015785
4-(clorometil)-2-oxazolpropanoato de etilo	Y. Momose y col., WO 9803505
2-(clorometil)-fenilacetato de metilo	K. Hirai y col., WO 9700850
4-(clorometil)-fenilacetato de metilo	S. H. Park y col., EP 889020
3-[4-(clorometil)fenil]propanoato de etilo	T. Mase y col., EP 214732
3-[4-(clorometil)fenil]propanoato de 1-metiletilo	Y. Fukuda y col., WO 9747581
6-clorometil-piridina-2-carboxilato de etilo	Fornasier, R. y col., <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2</i> 1986, 233-238
6-(clorometil)-3-piridinapropanoato de etilo	T. H. Brown, EP 39989

Nombre	Referencia
5-clorometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo	Kozmik, V. y col., Collect. Czech. Chem. Commun. 1992 , 57, 1483-1486
4-(clorometil)-2-tiofe-noacetato de etilo	K.-T. Tang y col., Bull. Korean Chem. Soc. 2002 , 23, 1333
4-(clorometil)-2-tiofe-noacetato de metilo	M. C. Van Zandt y L. Geraci, Leo. WO 2003044015
4-(clorometil)-2-tiofe-nopropanoato de metilo	K. T. Kang y J. S. U, Synth. Commun. 1995 , 25, 2647
5-(clorometil)-2-tiofe-nopropanoato de metilo	J. W. Patterson y J. H. Fried, US 3922289
3-yodometil-benzoato de metilo	Fuson, R. C. y col., J. Am. Chem. Soc. 1940 , 62, 1180-1183
4-(yodometil)-2-furano-acetato de etilo	K.-T. Tang y col., Bull. Korean Chem. Soc. 2002 , 23, 1333
5-yodometil-2-furano-carboxilato de alilo	Greenspan, P. D. y col., J. Med. Chem. 2001 , 44, 4524-4534
4-(yodometil)-2-tiofe-noacetato de etilo	K.-T. Tang y col., Bull. Korean Chem. Soc. 2002 , 23, 1333
5-metanosulfoniloxime-til-furano-2-carboxilato de etilo	Summers, J. B., Jr. y col., US 5,486,525

Además, algunos compuestos de la fórmula 5 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

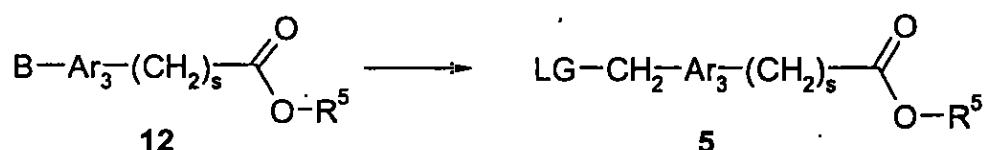
Nombre	Proveedor
6-bromometil-pirídina-2-	ChemPacific, Baltimore, MD

111

Nombre	Proveedor
carboxilato de metilo	
5-clorometil-2-furano-carboxilato de etilo	Aldrich, Milwaukee, WI
5-clorometil-2-furano-carboxilato de metilo	Aldrich, Milwaukee, WI
2-bromometil-benzoato de etilo	Pfaltz & Bauer, Inc., Waterbury, CT
2-bromometil-benzoato de metilo	ChemPacific, Baltimore, MD
3-bromometil-benzoato de metilo	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK

Los compuestos de la fórmula 5 que no son conocidos por la bibliografía técnica ni son productos comerciales pueden obtenerse de modo conveniente por reacciones bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica y estas reacciones 5 pueden representarse genéricamente mediante el esquema 4.

Esquema 4



A continuación se describen tres ejemplos de reacciones representadas en el esquema 4. El experto en la materia 10 comprenderá fácilmente que no todas las reacciones pueden utilizarse para obtener todos los compuestos de la fórmula 5, pero las reacciones que son adecuadas para la obtención de los compuestos específicos de la fórmula 5 resultarán evidentes para el químico especializado en síntesis orgánica.

111

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 5, en la que LG representa cloro, puede obtenerse partiendo de un compuesto de la fórmula 12 en la que B significa hidrógeno por una reacción de sustitución aromática electrófila tratando el
5 compuesto de la fórmula 12 en la que B representa hidrógeno con formaldehído y cloruro de hidrógeno, en presencia de un catalizador del tipo ácido de Lewis, con preferencia cloruro de cinc, en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo, un alcano halogenado (por ejemplo cloruro de metileno,
10 cloroformo, 1,2-dicloroetano, etcétera) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia en torno a 35 grados centígrados. Como es natural, esta reacción se limita a los casos en los que el compuesto de la fórmula 12 es
15 susceptible de una sustitución aromática electrófila en el punto deseado de unión y además a los casos en los que el compuesto de la fórmula 5 es estable a los ácidos inorgánicos y a los ácidos de Lewis. El experto en la materia conoce los ejemplos de compuestos de la fórmula 5 que cumplen estos
20 criterios. Un ejemplo de tal reacción se describe en Moldenhauer, O. y col., Justus Liebigs Ann. Chem. 1953, 580, 176.

3 Los compuestos de la fórmula 5 en la que LG representa bromo pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12 en la que B representa CH₃ con N-bromosuccinimida o 3,3-
25 dimetil-N,N'-dibromohidantoína en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo, en presencia adicional opcional de un catalizador, por ejemplo azobis(isobutironitrilo) o peró-

xido de benzoílo en una temperatura adecuada, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente y en presencia adicional opcional de un foco de luz; o tratando un compuesto de la fórmula 12 en la que B representa CH_3 con
 5 bromo en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano halogenado (p.ej. cloroformo) con irradiación mediante una luz incandescente. Los compuestos de la fórmula 5 en la que LG representa cloro pueden obtenerse tratando un compuesto de
 10 la fórmula 12 en la que B representa CH_3 con la N-cloro-succinimida o con cloruro de sulfurilo en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo en presencia adicional opcional de un catalizador, por ejemplo azobis(iso-
 15 butironitrilo) o peróxido de benzoílo a una temperatura idónea, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente, y en presencia adicional opcional de un foco de luz; o tratando un compuesto de la fórmula 12 en la que B representa CH_3 con cloro en un disolvente inerte, por ejemplo
 20 una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano halogenado (p.ej. cloroformo o tetracloruro de carbono) con la irradiación de una luz incandescente.

Un compuesto de la fórmula 5 en la que LG representa bromo puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12
 25 en la que B representa CH_2OH con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trifenilfosfina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono) a una temperatura

comprendida entre 0 grados y el punto de ebullición del disolvente, de modo conveniente en torno a 0 grados. Un compuesto de la fórmula 5 en la que LG representa cloro puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12 en la que B
5 representa CH_2OH con cloruro de tionilo o una mezcla de N-clorosuccinimida y trifenilfosfina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono) a una temperatura comprendida entre 0 grados y el punto de ebullición del disolvente, de modo
10 conveniente en torno a 0 grados. Un compuesto de la fórmula 5 en la que LG representa OSO_2E en el que E representa alquilo inferior o arilo puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12 en la que B representa CH_2OH con un cloruro de sulfonilo ESO_2Cl (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o
15 cloruro de p-toluenosulfonilo) en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria (p.ej. trietilamina o dietilisopropilamina) en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno) a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura
20 ambiente, con preferencia en torno a 0 grados. Un compuesto de la fórmula 5 en la que LG representa yodo puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 5 en la que LG representa cloro, bromo, o OSO_2E en el que E representa alquilo inferior o arilo, con un yoduro de metal alcalino (p.ej. yoduro
25 sódico) en un disolvente inerte, por ejemplo una cetona (p.ej. acetona o metil-etil-cetona) a una temperatura entre 50 y 80 grados, de modo conveniente en torno al punto de ebullición del disolvente.

Materiales de partida: Compuestos de la fórmula 7

Son conocidos muchos compuestos de la fórmula 7, en la que X representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, yodo, bromo o triflato, y pueden sintetizarse con arreglo a 5 procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla se incluyen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
3-bromo-4-cloro-fenol	Liedholm, B., <i>Acta Chem. Scand. Series B</i> 1984, B38, 877-894
4-bromo-2-cloro-fenol	Jaeger, R. y col., US 4,223,166
6-bromo-5-cloro-piridin-3-ol	Koch, V. y col., <i>Synthesis</i> 1990, 499-501
4-bromo-2,6-diclorofenol	Malm, J. y col., WO 02/62780
5-bromo-2-hidroxi-benceno-sulfonamida	Meyer, W. y col., US 4,479,821
4-bromo-3-nitro-fenol	Lavoie, E. J. y col., US 6,486,167
3-bromo-4-metil-fenol	Jacquesy, J. C., <i>J. Chem. Soc. Chem. Commun.</i> 1980, 110-111
5-bromo-2-nitro-fenol	Makosza, M. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 1998, 63, 4199-4208
3-bromo-fenol	Matarasso-Tchiroukhina, E. <i>Ann. Chim. (Paris)</i> 1958, 3, 405-459 <i>Chem. Abs.</i> 53:34694
2-tert-butil-4-yodofenol	Tashiro, M. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 1977, 42, 835-838

Nombre	Referencia
3,5-dimetil-4-yodofenol	Lu, Y. y col., <i>Synthesis</i> 2001 , 1639-1644
3-yodo-fenol	Noelting y Stricker, <i>Chem. Ber.</i> 1887 , 20, 3019
5-bromo-2-hidroxi-tiazol-4-carboxilato de etilo	Serra, G. y col., <i>Heterocycles</i> 1995 , 41, 2701-2712
5-bromo-3-hidroxi-tiofeno-2-carbonitrilo	Binder, D. y col., <i>Arch. Pharm. (Weinheim)</i> 1988 , 321, 391-395
6-bromo-piridin-2-ol	Wibaut, J. P. y col., <i>Recl. Trav. Chim. Pays-Bas</i> 1940 , 59, 202-206
6-bromo-piridin-3-ol	den Hertog, H. J. y col., <i>Recl. Trav. Chim. Pays-Bas</i> 1950 , 69, 1281-1288
2-cloro-4,6-dimetil-pirimidinol	Hurst, D. T. <i>Heterocycles</i> 1984 , 22, 79-84
2-cloro-4-metoxi-6-metil-pirimidin-5-ol	Dohmori, R. y col., <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 1970 , 18, 1908-1914
2-cloro-pirimidin-5-ol	Hurst, D. T. y col., <i>J. Chem. Soc.</i> 1965 , 7116-7119
6-yodo-piridin-3-ol	Edgar, K. J. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 1990 , 55, 5287-5291

Además, muchos compuestos de la fórmula 7 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Proveedor
4-bromo-2-cloro-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI

117.

Nombre	Proveedor
4-bromo-2-cloro-6-metil-fenol	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
5-bromo-2,3-difluor-fenol	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-bromo-3,5-dimetil-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI
5-bromo-2-hidroxi-benzamida	SALOR, Aldrich, Milwaukee, WI
5-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo	Oakwood products, West Columbia, SC
5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina	Oakwood products, West Columbia, SC
3-bromo-5-hidroxi-piridina	Specs y Biospecs, Rijswijk, Holanda
4-bromo-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI
2-cloro-3-fluor-5-hidroxi-piridina	Asymchem International, Inc., Durham, NC
5-cloro-2-hidroxi-4,6-dimetil-nicotinonitrilo	Maybridge plc, Tintagel, UK
2-cloro-5-hidroxi-piridina	Asymchem International, Inc., Durham, NC
2-hidroxi-5-bromo-pirimidina	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-yodo-2-metil-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI
3-yodo-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI
4-yodo-fenol	Aldrich, Milwaukee, WI

118

Compuestos de la fórmula 7 que no se conocen por la bibliografía técnica ni son productos comerciales pueden obtenerse de modo conveniente por las reacciones bien conocidas del ámbito de la síntesis orgánica, como se indica en el esquema 5.

Esquema 5



Un compuesto de la fórmula 7 puede obtenerse partiendo de un compuesto de la fórmula 13 en la que G y X constituyen el mismo sustituyente elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y representa metilo, efectuando reacciones bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica. Varios de tales métodos se describe en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991). Por ejemplo, puede formarse un compuesto de la fórmula 7 tratando con el yoduro de trimetilsililo un compuesto de la fórmula 13 en la que G y X constituyen el mismo sustituyente elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y representa metilo. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloroformo) o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia en torno a 50 grados. Como alternativa puede obtenerse un compuesto de la fórmula 7 calentando a reflujo un compuesto de la fórmula 13 en la que G y X constituyen el mismo sustituyente elegido

entre cloro, bromo e yodo, e Y representa metilo con bromuro de hidrógeno en ácido acético o agua. Como tercera alternativa se puede obtener un compuesto de la fórmula 7 tratando un compuesto de la fórmula 13 en la que G y X constituyen el mismo sustituyente elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y representa metilo con tribromuro de boro en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloroformo o cloruro de metileno) a una temperatura comprendida entre 0 grados y 40 grados, de modo conveniente en torno a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa cloro y X ocupa una posición "para" con respecto al grupo hidroxí pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13 en la que G representa hidrógeno e Y representa hidrógeno con cloruro de sulfurilo en un disolvente inerte, por ejemplo éter o un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0 grados y 35 grados, con preferencia en torno a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa bromo y X ocupa una posición "para" con respecto al grupo hidroxí puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13 en la que G representa hidrógeno e Y representa hidrógeno con bromo en un disolvente inerte, por ejemplo agua o tetracloruro de carbono o ácido acético, a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura ambiente, con preferencia en torno a temperatura ambiente. Como alternativa puede obtenerse el mismo compuesto 7 en el que X representa bromo y X ocupa la posición "para" con respecto al grupo hidroxí tratando un compuesto de la

fórmula 13 en la que G representa hidrógeno e Y representa hidrógeno con una sal tribromuro (p.ej. tribromuro de tetrabutylamonio o tribromuro de benciltrimetilamonio) en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno o cloroformo) a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura ambiente, con preferencia en torno a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa yodo y X ocupa una posición "para" con respecto al grupo hidroxilo puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13 en la que G representa hidrógeno e Y representa hidrógeno con yodo, o monocloruro de yodo en un disolvente inerte, por ejemplo agua, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido sódico) o un carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato sódico) a una temperatura comprendida entre 0 grados y la temperatura ambiente, con preferencia en torno a temperatura ambiente. El mismo compuesto de la fórmula 7 en la que X representa yodo y X ocupa una posición "para" con respecto al grupo hidroxilo puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13 en la que G representa hidrógeno e Y representa hidrógeno con yoduro sódico y hipoclorito sódico en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un alcohol (p.ej. metanol), a una temperatura en torno a 0 grados. Esta última reacción y varias alternativas de la misma se describen en Edgar, K. J. y Falling, S. N., J. Org. Chem., 55, 5287-5291, 1990.

Un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa cloro, bromo o yodo puede obtenerse tratando un compuesto de

la fórmula 13 en la que G representa NH_2 e Y representa hidrógeno aplicando una reacción de Sandmeyer que es bien conocida en el ámbito de la síntesis orgánica. Más detalles de esta reacción se encontrarán en Hodgson, H. H., Chem. Rev. 5 1947, 40, 251-277 y también en Nonhebel, D.C., Copper-catalyzed Single-electron Oxidations and Reductions, Special Publication-Chemical Society (London) 1970, 24, 409-437 ISSN: 0577-618X. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 13 en la que G representa NH_2 e Y representa hidrógeno puede 10 convertirse en un producto intermedio diazonio de la fórmula 13 en la que G representa N_2^+ e Y representa hidrógeno por tratamiento con nitrito sódico en presencia de un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) en agua a una temperatura comprendida entre -10 grados y 10 15 grados, con preferencia en torno a cero grados. Sin aislarlo, este compuesto intermedio diazonio puede convertirse en un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa cloro por tratamiento con cloruro de cobre (I), en un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa bromo por tratamiento con 20 bromuro de cobre (I), o en un compuesto de la fórmula 7 en la que X representa yodo por tratamiento con yoduro potásico.

Materiales de partida: Compuestos de la fórmula 10

Muchos compuestos de la fórmula 10, en la que Y representa ácido borónico, un éster boronato, trimetil-estaño 25 o tri-n-butil-estaño, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla se recogen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
ácido 4-acetil-3-fluor-fenil-borónico	Holmes-Farley, S. R. y col., US 2003064963
(5-tert-butoxi-furan-2-il)-trimetil-estannano	Pearce, B. C., <i>Syn. Commun.</i> 1992 , 22, 1627-1643.
ácido 4-n-butil-fenil-borónico	Glende, C. y col., <i>Mutación Res.</i> 2002 , 515, 15-38
ácido (5-ciano-2-tienil)-borónico	Fensome, A. y col., US 6,355,648
ácido 4-[(dietilamino)-carbonil]fenil-borónico	Gravel, M. y col., <i>J. Org. Chem</i> 2002 , 67, 3-15
ácido 3,5-dimetoxi-4-metilfenil-borónico	Ishiwata, H. y col., US 2003027814
2-(2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano	Baudoin, O. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 2000 , 65, 9268-9271
dimetil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina	Murata, M., <i>J. Org. Chem.</i> 1997 , 62, 6458-6459
2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina	Cho, J.-Y. y col., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2000 , 122, 12868-12869
ácido 2-(1-etoxietil)-fenil-borónico	Dale, W. J. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 1962 , 27, 2598-2603
2-etoxi-5-tributiles-tannil-tiazol	Wang, T. y col., WO 02/062423

Nombre	Referencia
(5-etil-furan-2-il)- trimetil-estannano	Sasabe, M. y col., <i>Perkin</i> 1 2000 , 3786-3790
ácido 3-hidroxifenil- borónico	Bean, F. R. y Johnson, J. R., <i>J.</i> <i>Am. Chem. Soc.</i> 1932 , 54, 4421
ácido 6-metoxi-4-metil- 3-piridinil-borónico	Arvanitis, A. G., <i>Bioorg. Med.</i> <i>Chem. Lett.</i> 2003 , 13, 289-291
ácido 2-metoxifenil- borónico	Rocca, P. y col., <i>Tetrahedron</i> 1993 , 49, 49-64
2-(4-metoxifenil)- 4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolano	Ishiyama, T. y col., <i>Tetrahedron</i> <i>Lett.</i> 1997 , 38, 3447-3450
ácido (5-metil-furan-2- il)-borónico	Florentin, D. y col., <i>J.</i> <i>Heterocycl. Chem.</i> 1976 , 13, 1265- 1272
2-metil-5-(trimetiles- tannil)-tiazol	Wentland, M. P. y col., <i>J. Med.</i> <i>Chem.</i> 1993 , 36, 1580-1596
ácido 2-nitro-fenil- borónico	Groziak, M. P. y col., <i>J. Am.</i> <i>Chem. Soc.</i> 1994 , 116, 7597-7605
ácido 3-piridil-borónico	Fischer, F. C. y col., <i>Recl.</i> <i>Trav. Chim. Pays-Bas</i> 1974 , 93, 21-24
3-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2- il)-benzonitrilo	Sebo, L. y col., <i>Helv. Chim. Acta</i> 2000 , 83, 93-113

Nombre	Referencia
4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo	Murata, M., <i>J. Org. Chem.</i> 1997 , <i>62</i> , 6458-6459
1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanona	Fuerster, A. y col., <i>Org. Lett.</i> 2002 , <i>4</i> , 541-544
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiazol	Marcuccio, S. y col., US 6399779
4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano	Ishiyama, T. y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> 1997 , <i>38</i> , 3447-3450
ácido 3-tio-fenilborónico	Li, W. y col., <i>J. Org. Chem.</i> 2002 , <i>67</i> , 5394-5397

Además, muchos compuestos de la fórmula 10, en la que Y representa ácido borónico, éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Proveedor
ácido 3-bromofenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-(2-carboxietil)-fenilborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
ácido 4-carboxifenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 2-clorofenilbo-	Aldrich, Milwaukee, WI

Nombre	Proveedor
rónico	
ácido 4-clorofenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3-cianofenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 2,6-difluorfenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
3,5-difluor-(tri-n-butilestannil)benceno	Maybridge plc, Tintagel, UK
ácido 2,4-dimetoxifenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 2,5-dimetoxifenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-(dimetilamino)-fenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-etoxifenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 2-fluorbifenil-4-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
ácido 3-fluorfenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-fluor-2-metilfenilborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-fluor-(tri-n-butilestannil)benceno	Maybridge plc, Tintagel, UK
ácido 3-formilfurano-2-	Lancaster Synthesis Ltd., Lanca-

125

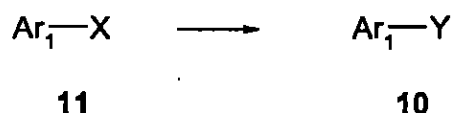
Nombre	Proveedor
borónico	shire, UK
ácido furano-2-borónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3-(hidroximetil)- fenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-(hidroximetil)- fenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-yodofenilboró- nico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido (3-isopropilfe- nil)borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
ácido (2-metilfenil)bo- rónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3-metilfenilboró- nico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 4-metoxifenilbo- rónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido [(4-metilsulfo- nil)fenil]borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lanca- shire, UK
ácido 5-metiltiofeno-2- borónico	Aldrich, Milwaukee, WI
2-metil(tri-n-butiles- tannil)benceno	Maybridge plc, Tintagel, UK
ácido 1-naftalenoboró- nico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3-nitrofenilboró- nico	Aldrich, Milwaukee, WI

Nombre	Proveedor
ácido 4-fenoxifenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 2-tiofenoborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido tiofeno-3-borónico	Aldrich, Milwaukee, WI
tri-n-butil(2-furil)-estaño	Aldrich Chemical Company, Inc.
tributil(2-metoxifenil)-estannano	Maybridge plc, Tintagel, UK
tri-n-butil(2-piridil)-estaño	Lancaster Synthesis Ltd.
ácido 2-(trifluormetil)-fenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3-(trifluormetoxi)fenilborónico	Aldrich, Milwaukee, WI
ácido 3,4,5-trifluorfenilborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
trimetil(fenil)-estaño	Aldrich Chemical Company, Inc.
3-(tri-n-butilestannil)-piridina	Maybridge plc, Tintagel, UK
tri-n-butil(2-tienil)-estaño	Aldrich Chemical Company, Inc.

Los compuestos de la fórmula 10, en la que Y representa ácido borónico, un éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, que no son conocidos por la bibliografía

técnica ni son productos comerciales pueden sintetizarse por procedimientos que el experto en síntesis orgánica conoce perfectamente. Por ejemplo, un compuesto de este tipo puede sintetizarse de modo conveniente con arreglo al esquema 6
 5 partiendo de un compuesto de la fórmula 11, en la que X representa bromo o yodo, por tratamiento con un alquil-litio (p.ej. n-butil-litio) o magnesio (para formar el reactivo de Grignard) en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo un éter (tal como tetrahidrofurano o éter de dietilo) a una
 10 temperatura apropiada para la reacción (por ejemplo, aproximadamente a -78°C para la reacción con un alquil-litio, o en torno a la temperatura ambiente para la reacción con el magnesio), y posterior tratamiento con un borato de trialquilo o un cloruro de trialquil-estaño para obtener el
 15 compuesto de la fórmula 10 en la que Y representa $\text{B}(\text{OH})_2$ o trialquil-estaño, respectivamente.

Esquema 6



Además, la reacción puede efectuarse mediante la
 20 catálisis con metales nobles. Según esta vía de síntesis, el compuesto de la fórmula 11 se hace reaccionar de modo conveniente con un hexa-alquil-diestannano (por ejemplo el hexametil-diestannano o hexa-n-butil-di-estannano) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 4,4,5,5,4',4',5',5'-octa-
 25 metil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo], en presencia de un catalizador del tipo metal noble (con preferencia un catali-

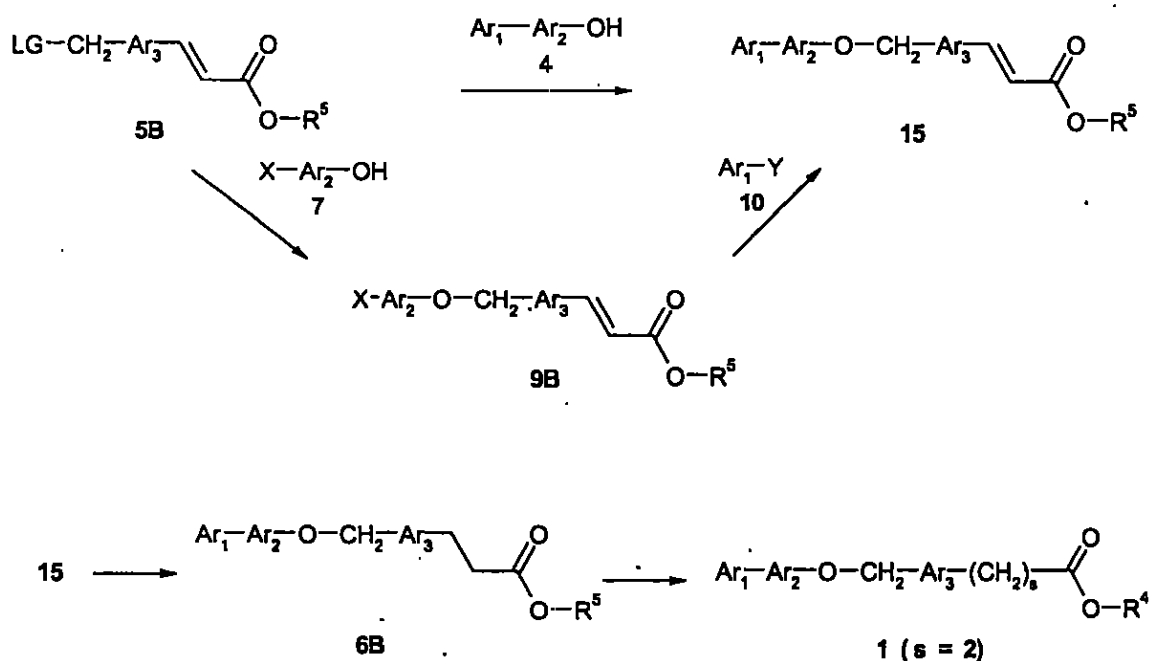
zador de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)-
paladio(0) o el cloruro de paladio(II) o el acetato de
paladio (II)), y en la presencia adicional opcional de una
cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina,
5 por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-tert-butilfosfina. En el
caso de la reacción con un hexa-alquil-diestannano, la
reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una
base orgánica, por ejemplo, una amina terciaria (p.ej.
triethylamina), mientras que en el caso de la reacción con un
10 dioxaborolano, la reacción se lleva a cabo en presencia de
una base inorgánica (p.ej. fluoruro de cesio o acetato
potásico, con preferencia acetato potásico). La reacción se
lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente inerte
adecuado, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej.
15 N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de
dimetilo, o acetonitrilo) o un hidrocarburo aromático (p.ej.
tolueno) a una temperatura comprendida entre temperatura
ambiente y 100 grados, y con preferencia entre temperatura
ambiente y 50 grados. Como ejemplos adicionales se pueden
20 utilizar las condiciones de reacción específicas que se
describen en las publicaciones siguientes: Baudoin, O. y
col., J. Org. Chem. Soc. 2000, 65, 9268-9271; Ishiyama, T. y
col., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447-3450; Hylarides, M.
D., J. Organomet. Chem. 1989, 367, 259-265; Read, M. W. y
25 col., Org. Lett. 2000, 2, 3201-3204; Ishiyama, T. y col.,
Tetrahedron 1997, 57, 9813-9816; Fuerster, A. y col., Org.
Lett. 2002, 4, 541-544.

Obtención de compuestos de la invención en los que s

representa el número 2

Además de los métodos descritos anteriormente para la obtención de compuestos de la invención, se puede recurrir a métodos adicionales para la obtención de los compuestos de la fórmula 1 en la que s representa el número 2, tal como se indica en el esquema 7. Según este proceso se convierten los compuestos de la fórmula 5B en compuestos de la fórmula 15, ya sea directamente por desplazamiento nucleófilo con un compuesto de la fórmula 4, ya sea aplicando una adición de Suzuki que pase por el producto intermedio 9B. Las reacciones de desplazamiento nucleófilo y de adición de Suzuki son similares a las descritas anteriormente.

Esquema 7



Los compuestos de la fórmula 15 pueden convertirse en compuestos de la fórmula 6B por hidrogenación empleando un catalizador de metal noble. Esta reacción puede efectuarse tratando el compuesto de la fórmula 15 con hidrógeno gaseoso

en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol) en torno a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

- 5 El compuesto de la fórmula 6B puede convertirse en el compuesto de la fórmula 1 en la que s representa 2 por eliminación del grupo protector R⁵. Las condiciones idóneas para llevar a cabo esta reacción se han descrito con ocasión de la conversión de un compuesto de la fórmula 6 en un
- 10 compuesto de la fórmula 1.

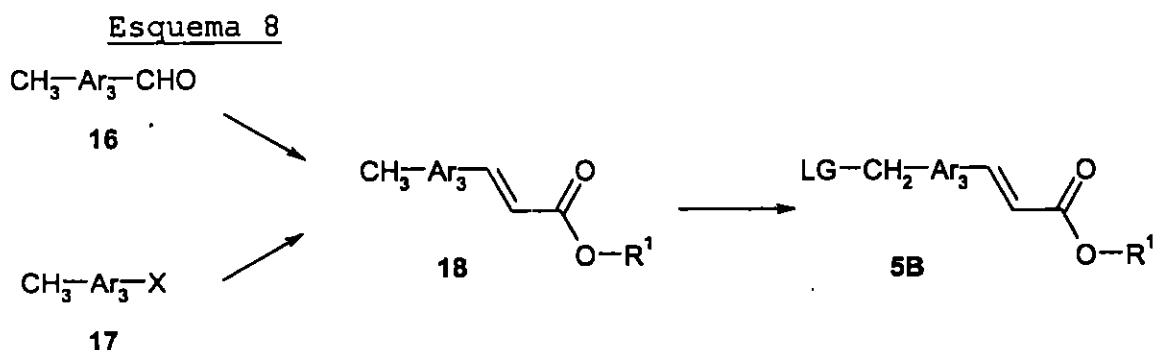
Materiales de partida: Compuestos de la fórmula 5B

- Varios compuestos de la fórmula 5B son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla se incluyen algunos
- 15 ejemplos.

Nombre	Referencia
(2E)-3-[2-(bromometil)fenil]-2-propenoato de metilo	H. Juteau y col., <i>Bio-org. Med. Chem. Lett.</i> 2001, 11, 747
(2E)-3-[2-(bromometil)fenil]-2-propenoato de tert-butilo	D. A. Price, <i>Synlett</i> 1999, 1919
(2E)-3-[3-(bromometil)-2-piridinil]-2-propenoato de etilo	Y. Gareau y col., WO 9947497
(2E)-3-[4-(bromometil)fenil]-2-propenoato de metilo	P. L. Beaulieu y col., WO 2003010141
(2E)-3-[4-(clorometil)-5-metil-2-oxazolil]-2-propenoato de etilo	Y. Momose y col., WO 2004024705

Nombre	Referencia
(2E)-3-[4-(clorometil)fenil]-2-propenoato de etilo	H. U. Blaser y col., EP 40177
(2E)-3-[5-(bromometil)-3-furanil]-2-propenoato de metilo	L. M. Pevzner y col., <i>Zhurnal Obshchei Khimii</i> 1997, 67, 1710
3-[3-(bromometil)fenil]-2-propenoato de metilo	D. A. R. Happer, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1983, 843
3-[3-(clorometil)fenil]-2-propenoato de metilo	D. A. R. Happer, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1983, 843
3-[4-(bromometil)fenil]-2-propenoato de metilo	H. Ohnishi y col., EP 501876
3-[4-(bromometil)fenil]-2-propenoato de metilo	D. V. Patel y col., WO 9623813
3-[4-(clorometil)fenil]-2-propenoato de metilo	D. A. R. Happer, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1983, 843

Los compuestos de la fórmula 5B que no son conocidos por la bibliografía técnica pueden obtenerse por cualquier método convencional. Por ejemplo, pueden obtenerse de modo conveniente con arreglo al esquema 8, partiendo de un aril-
5 carboxaldehído de la fórmula 16 o de un compuesto haloaromático de la fórmula 17.



Un compuesto de la fórmula 16 puede convertirse en un compuesto de la fórmula 18 por reacción con un fósforo-ilido en una reacción de Wittig, o con un éster fosfonato en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. El experto en la materia conoce bien ambas reacciones y se puede encontrar más información al respecto en la publicación "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., N.Y. 1989, páginas 173-184] y en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, NY, 1985]. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 16 puede tratarse con un (trifenilfosforanilideno)-acetato de alquilo, por ejemplo el (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo, en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano o benceno a una temperatura en torno a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula 18. Otro ejemplo: el compuesto de la fórmula 16 puede tratarse con un éster fosfonoacetato, por ejemplo fosfonoacetato de trietilo, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico o carbonato de cesio o carbonato potásico o etóxido sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano

o tetrahidrofurano a una temperatura en torno a la temperatura ambiente para obtener el compuesto de la fórmula 18.

Un compuesto de la fórmula 17 en la que X representa un grupo que puede actuar como grupo saliente en una reacción de
5 adición catalizada por un metal noble, por ejemplo una reacción de Heck, puede convertirse en un compuesto de la fórmula 18 por reacción con un éster acrilato catalizada por un metal noble. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo tratando el compuesto de la estructura 17 con un éster
10 acrilato, por ejemplo acrilato de metilo o acrilato de etilo, en presencia de una fuente de paladio(0), por ejemplo acetato de paladio (II), en presencia opcional de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina o tri-orto-tolilfosfina, con preferencia tri-orto-tolilfosfina, en presencia de una base
15 que puede ser una base orgánica (p.ej. trietilamina) o una base inorgánica (p.ej. carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, acetato de talio(I) o acetato de plata) en presencia adicional opcional de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo el cloruro de tetra-n-butilamonio, en un
20 disolvente inerte (p.ej. N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 110 grados, con preferencia en torno a 100 grados.

El compuesto de la fórmula 18 puede convertirse en un
25 compuesto de la fórmula 5b tratándolo con un agente halogenante, por ejemplo la N-bromosuccinimida, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de peróxido de benzoílo o azobisisobutironitrilo (AIBN), en un disolvente inerte, por

ejemplo un hidrocarburo halogenado o un compuesto halo-hidrocarburo, por ejemplo tetracloruro de carbono. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente o en torno a 80 grados, eligiendo la que sea menor de ambas.

La activación "in vitro" de la glucógeno-sintasa por compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante el siguiente ensayo:

Se añaden doce μ l de solución de sustrato, que contiene glucógeno (4,32 mg/ml), 21,6 mM de UDP-glucosa, 21,6 mM de fosfo(enol)piruvato y 2,7 mM de NADH en 30 mM de glicilglicina, tampón de pH 7,3, a cada hoyo de una placa de ensayo de poliestireno que tiene 384 hoyos (BD Biosciences). Se añade a la placa de ensayo la solución de compuesto (8 μ l/hoyo) en varias concentraciones (0-57 μ M) en 30 mM de glicilglicina, pH 7,3, 40 mM de KCl, 20 mM de MgCl₂ más un 9,2 % de DMSO (columnas 5-24). Se añade a la placa de ensayo la solución de enzima (12 μ l/hoyo) que contiene glucógeno-sintasa (16,88 μ g/ml), piruvato-cinasa (0,27 mg/ml), lactato-deshidrogenasa (0,27 mg/ml) en 50 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 27 mM DTT y albúmina de suero bovino (BSA, 0,2 mg/ml) (columnas 3-24). Como control en blanco, se añade a la mitad superior de los hoyos de las columnas 1-2 la solución de enzima sin la glucógeno-sintasa. A la mitad inferior de los hoyos de las columnas 1-2 se le añade un activador conocido, el glucosa-6-fosfato (18,9 mM) además de la solución de enzima. Se incuba la mezcla reaccionante a 37°C. A continuación se lee la absorbancia de la placa de ensayo a una longitud de onda de

340 nm con un aparato lector Tecan Ultra cada 3 minutos hasta un total de 30 minutos.

La actividad de la enzima (con y sin compuesto) se calcula a partir de la velocidad de reacción y se representa mediante el cambio de densidad óptica (ΔOD) por minuto. La estimulación porcentual de la actividad de la glucógeno-sintasa por un compuesto a diversas concentraciones se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de estimulación} = 100 * R_s/R_t,$$

en la que R_s es la velocidad de reacción de la enzima en presencia de un compuesto y R_t es la velocidad de reacción de la enzima en ausencia del mismo compuesto.

SC2.0 se define como la concentración de compuesto que se necesita para estimular un 200% de la actividad de la enzima. Los compuestos preferidos de la presente invención poseen valores SC2.0 comprendidos entre 0,1 y 100 μM , con preferencia dentro del intervalo entre 0,1 y 20 μM .

Los resultados obtenidos en los ensayos precedentes empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la fórmula I se compilan en la siguiente tabla.

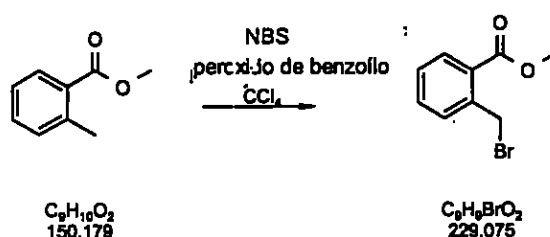
Nombre	SC2.0
ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-L-pirrolidina-2-carboxílico	1,4 μM
ácido 1-[[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico	16,3 μM
ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico	10,3 μM
ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-	14,9 μM

Nombre	SC2.0
carboxílico	
ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico	3,1 μ M
ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico	3,8 μ M
ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico	9,6 μ M
ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico	0,8 μ M
ácido 5-(bifenil-3-ilóximetil)-furano-2-carboxílico	14,9 μ M
ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico	12,7 μ M

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran los métodos preferidos de síntesis de los compuestos y formulaciones de la presente invención.

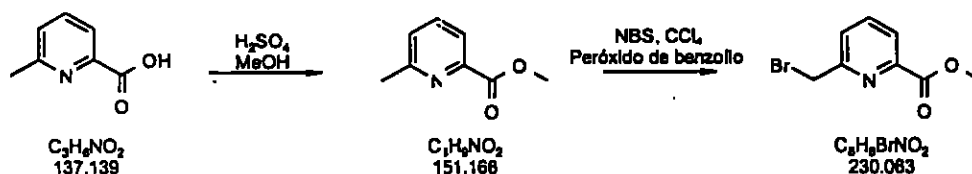
5 Producto intermedio 1: 2-bromometil-benzoato de metilo



Se calienta a reflujo durante un fin de semana una mezcla de o-toluate de metilo (13,5 g, 89,9 mmoles), NBS (17,6 g, 98,9 mmoles) y peróxido de benzoílo (50 mg, 0,2 mmoles) en tetracloruro de carbono (250 ml). Se deja enfriar

la mezcla reaccionante y después se filtra. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 3% en hexanos, de este modo se obtiene el 2-bromometil-benzoato de metilo (7,7 g, 37%) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,97 (dd, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). EM (APCI⁺): 231 (100), 229 (93).

Producto intermedio 2: 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo

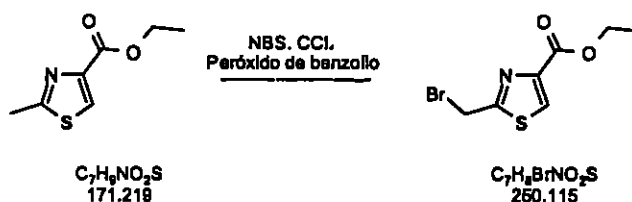


Etapas 1: 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (10 g, 72,9 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml) en metanol (300 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se vierte el residuo sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (250 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran por evaporación, obteniéndose el 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (6,5 g, 59%) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Etapla 2: 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo

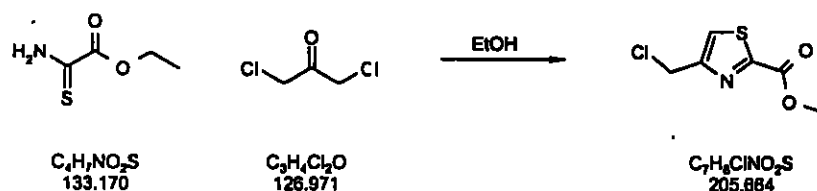
Se obtiene el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo con arreglo al método descrito por Wells, G. J. y col., (WO 94/11398): se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (6,5 g, 43,0 mmoles), peróxido de benzoílo (25 mg, 0,1 mmoles) y NBS (8,5 g, 47,8 mmoles) en tetracloruro de carbono (250 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo al 15% en hexano, obteniéndose el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 20%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). EM (APCI+): 231 (45), 235 (42).

Producto intermedio 3: 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se obtiene el 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo con arreglo al método descrito por Kindon, N. y col., (US 6,162,808): se mantiene en ebullición a reflujo durante un fin de semana una mezcla de ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (suministrado por la empresa Maybridge plc, Tintagel, UK; 9,8 g, 57,2 mmoles), peróxido de benzoílo (40 mg, 0,165 mmoles) y NBS (10,6 g, 60,0 mmoles) en tetracloruro

de carbono (250 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se reparte el material en bruto entre acetato de etilo y agua. Se seca la capa orgánica (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 20% en hexano, de este modo se obtiene el 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (4,4 g, 31%) en forma de aceite de color anaranjado. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 9,23 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (APCI+): 252 (100), 250 (90).

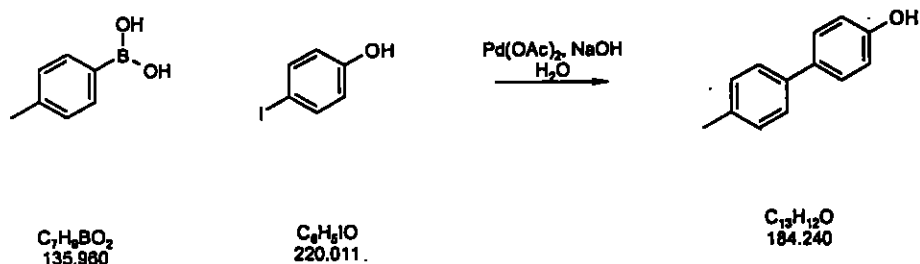
Producto intermedio 4: 4-clorometil-tiazol-2-carboxilato de etilo



Se obtiene el 4-clorometil-tiazol-2-carboxilato de etilo con arreglo al método descrito por Summers, J. B., Jr. y col., (US 5,486,525): se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla de tiooxamato de etilo (7,0 g, 52,6 mmoles) y 1,3-dicloroacetona (7,0 g, 55,1 mmoles) en etanol (300 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el material en bruto entre cloruro de metileno y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la capa orgánica (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexano, de

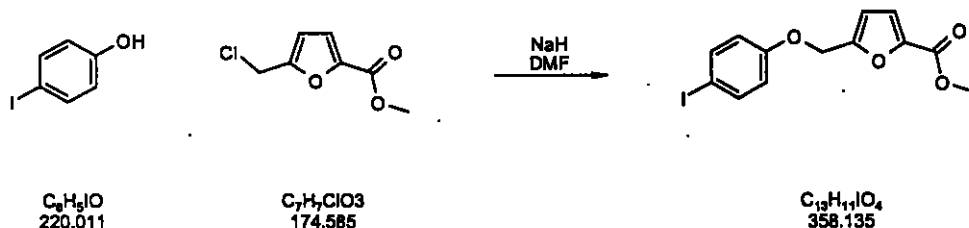
este modo se obtiene el 4-clorometil-tiazol-2-carboxilato de etilo (4,0 g, 37%) en forma de aceite de color anaranjado. RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (APCI+): 206 (100).

5 **Producto intermedio 5: 4'-metil-bifenil-4-ol**



Se añade acetato de paladio (II) (52 mg, 0,23 mmoles) a una mezcla de 4-yodofenol (5,00 g, 22,7 mmoles), ácido 4-metil-fenil-borónico (3,4 g, 25,0 mmoles), hidróxido sódico (3,6 g, 90 mmoles) y agua (9 ml). Se diluye la mezcla dos veces con agua (9 ml) para facilitar la agitación. Se produce una reacción exotérmica y pasados 15 minutos la temperatura interior es de 50°C. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante una noche, después se filtra el sólido, se lava con agua y se disuelve en acetato de etilo. Se lava la solución orgánica con agua, tres veces con NaOH 1 M y después otra vez con agua hasta que el líquido obtenido en el lavado tenga un pH neutro. Después se seca la solución (sulfato sódico), se filtra y se concentra por evaporación, obteniéndose el 4'-metil-bifenil-4-ol (2 g, 48%).

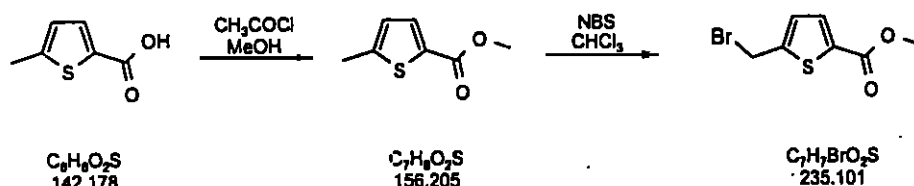
Producto intermedio 6: 5-(4-yodo-fenoximetil)-furano-2-carboxilato de metilo



Se añade una solución de 4-yodofenol (10,08 g, 45,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60%; 1,65 g, 41,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) enfriada en un baño de hielo. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla durante 1 h. Se enfría la mezcla de nuevo a -5°C y se le añade una solución de 5-(cloro-metil)-furano-2-carboxilato de metilo (4,00 g, 22,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, después se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade agua. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con NaOH 1 M y una vez con agua y una vez con salmuera. Se seca la solución orgánica (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica empleando un sistema de purificación Biotage 65 L, eluyendo con cloruro de metileno al 3% en tolueno, de este modo se obtiene el 5-(4-yodo-fenoximetil)-furano-2-carboxilato de metilo (2,3 g, 28%) en forma de sólido blanco, junto con algunas fracciones mixtas.

Producto intermedio 7: 5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo

445



Etapa 1. 5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo

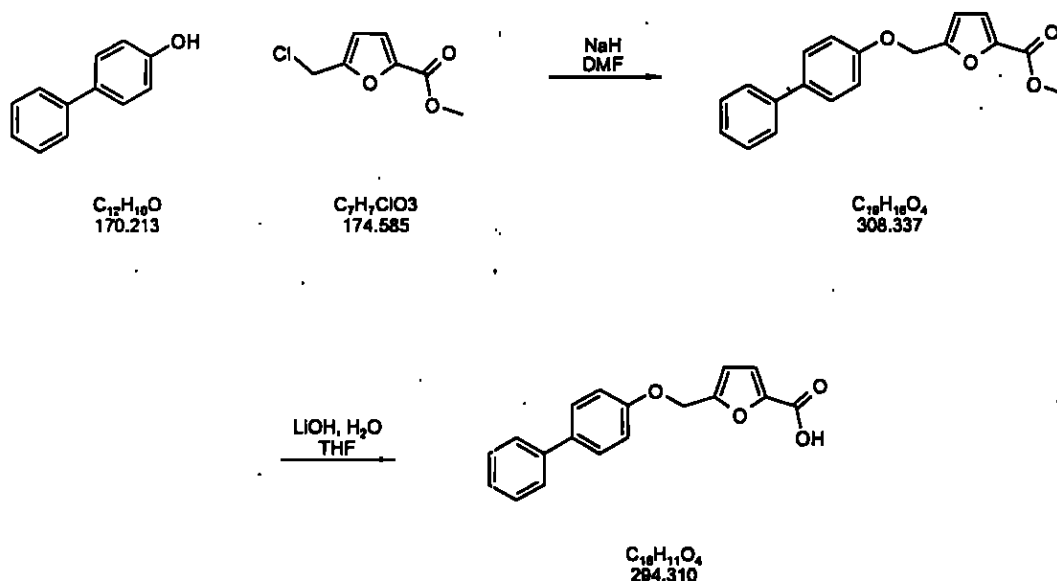
Se añade cloruro de acetilo (5 ml) a una solución de metanol (40 ml) enfriada a 0°C y se deja calentar la solución a temperatura ambiente. Se añade el ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico (Lancaster; 1,58 g, 11,1 mmoles) y se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade acetato de etilo. Se extrae la solución con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrae de nuevo la capa acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran por evaporación obteniéndose el 5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,40 g, 81%) en forma de aceite amarillo.

Etapa 2. 5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añade la N-bromosuccinimida (Aldrich; 1,70 g, 9,6 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de peróxido de benzoílo a una solución de 5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,40 g, 9,0 mmoles) en cloroformo (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo en atmósfera de argón (~ 60 °C) durante 3 h, después se filtra a través de Celite™ y se concentra por evaporación a presión reducida obteniéndose el 5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (2 g) en

forma de aceite amarillo que se utiliza directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

Producto intermedio 8: ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico



5

Etapa 1: 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxilato de metilo

Se añade la N,N-dimetilformamida (400 ml) al hidruro sódico (dispersión al 60%; ~ 16 g, 0,4 mol) que se ha lavado con hexanos. Se enfría la mezcla a ~5 °C y después se le añade una solución de 4-fenilfenol (73,12 g, 0,43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (150 ml). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se le añade una solución de 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (25 g, 0,14 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a ~105 °C durante 2 h y después se deja enfriar, se concentra a presión reducida y se le añade agua. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con sal-

muestra saturada, se secan (sulfato magnésico), se filtran, se concentran y se purifican utilizando un sistema de purificación Biotage 75L, eluyendo con cloruro de metileno al 0-10% en tolueno, de este modo se obtiene el 5-(bifenil-4-iloxi-
5 metil)-furano-2-carboxilato de metilo (20,5 g, 46%).

Etapa 2: ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico

Se añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (5,10 g, 121,5 mmoles) en agua (50 ml) a una solución de
10 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxilato de metilo (15,00 g, 48,6 mmoles) en tetrahidrofurano (450 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se evaporan los disolventes y se añade agua. Se extrae la mezcla tres veces con éter. Se separa el sólido blanco
15 insoluble por filtración. Se ajusta el pH de la solución acuosa a 3 y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera saturada del 50% y después se concentra a presión reducida obteniéndose el ácido 5-(bifenil-4-iloxime-
20 til)-furano-2-carboxílico (12,0 g, 84%) en forma de sólido blanco.

Procedimiento general A para la obtención de ácidos biariloximetilareno-carboxílicos

Se añade carbonato potásico (150 mg, 1,09 mmoles) a una
25 solución del fenol (0,30 mmoles) en DMF (0,7 ml) y se agita la mezcla durante 15 min. Se añade yoduro potásico (4,5 mg, 0,093 mmoles) y una solución del cloro- o bromometilareno-carboxilato (0,41 mmoles) en DMF (0,7 ml). Se agita la mezcla

resultante a 80°C durante 2 días. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo (15 ml) e hidróxido potásico acuoso (1 M, 15 ml). Se pasa la capa orgánica a través de un lecho de sulfato magnésico y se seca con vacío obteniéndose el éster de alquilo inferior.

Se disuelve el éster de alquilo inferior en tetrahidrofurano:metanol:agua (3:1:1). Se añade hidróxido de litio monohidratado (4 equiv.). Se agita la mezcla resultante a 75°C durante 2 días y después se concentra a presión reducida y se reparte el residuo entre éter de etilo (15 ml) y una solución acuosa de hidróxido potásico (0,5 M, 15 ml). Se separa la fase acuosa, se acidifica a pH 1 por adición de HCl 1 M y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se pasa la capa orgánica a través de un lecho de sulfato magnésico y se seca con vacío.

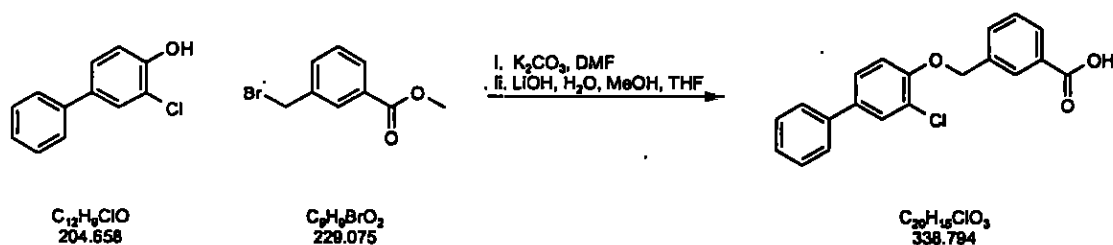
Procedimiento general B para la obtención de ácidos biariloximetilareno-carboxílicos

Se añade carbonato potásico (150 mg, 1,09 mmoles) a una solución del fenol (0,30 mmoles) en DMF (0,7 ml) y se agita la mezcla durante 15 min. Se añade yoduro potásico (4,5 mg, 0,093 mmoles) y una solución del cloro- o bromometilareno-carboxilato (0,41 mmoles) en DMF (0,7 ml). Se agita la mezcla resultante a 80 °C durante 2 días. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo (15 ml) y una solución acuosa de hidróxido potásico (1 M, 15 ml). Se pasa la fase orgánica a través de

un lecho de sulfato magnésico y se seca con vacío obteniéndose el éster de alquilo inferior.

Se disuelve el éster de alquilo inferior en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (3:1:1). Se añade el hidró-
 5 xido de litio monohidratado (4 equiv.). Se agita la mezcla resultante a 75 °C durante 2 días y después se reparte entre éter de etilo (15 ml) y una solución acuosa de hidróxido potásico (0,5 M, 15 ml). Se separa la fase acuosa, se acidifica a pH 1 por adición de HCl 1 M y se extrae dos veces
 10 con acetato de etilo. Se pasa la capa orgánica a través de un lecho de sulfato magnésico y se seca con vacío.

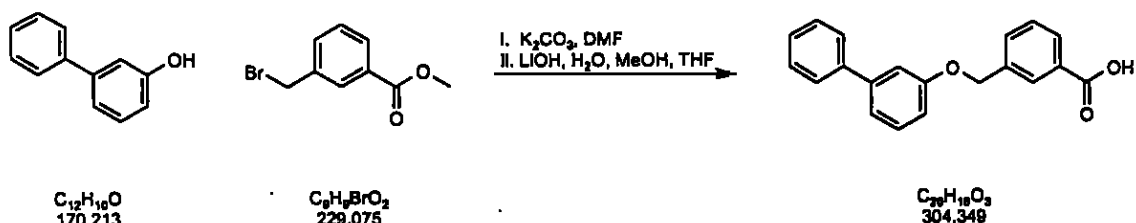
Ejemplo 1: ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



15 Se obtiene el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir del 2-cloro-4-fenilfenol (suministrado por TCI America, Portland, OR) y de 3-(bromometil)benzoato de metilo. (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK).
 20 Rendimiento: 76 mg. Espectro de masas $\text{MH}^+ = 339$.

750

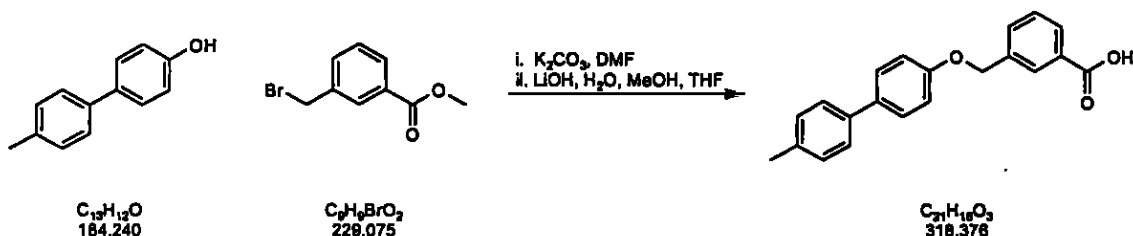
Ejemplo 2: ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir del 3-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 76 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 305$.

Ejemplo 3: ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-ben-

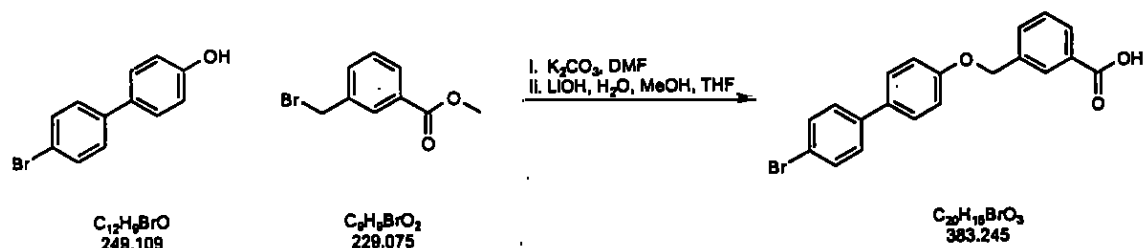
10 zoico



Se obtiene el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4'-metil-bifenil-4-ol (suministrado por Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK o a partir del producto intermedio 5) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 66 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 319$.

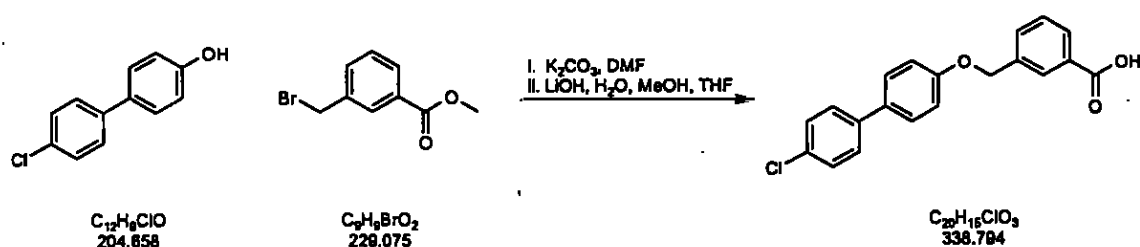
Ejemplo 4: ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-ben-

20 zoico



Se obtiene el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 91 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 383$.

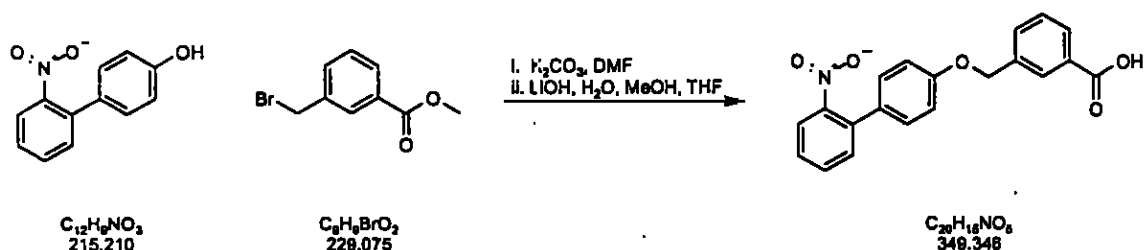
Ejemplo 5: ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



10

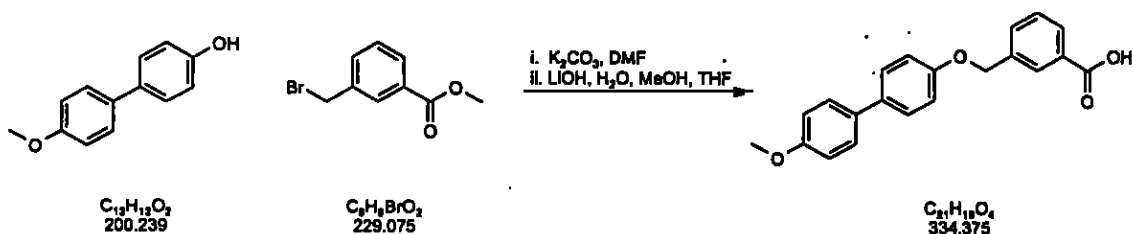
Se obtiene el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 80 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 339$.

Ejemplo 6: ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-hidroxi-2'-nitrobifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 82 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 350$.

Ejemplo 7: ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico

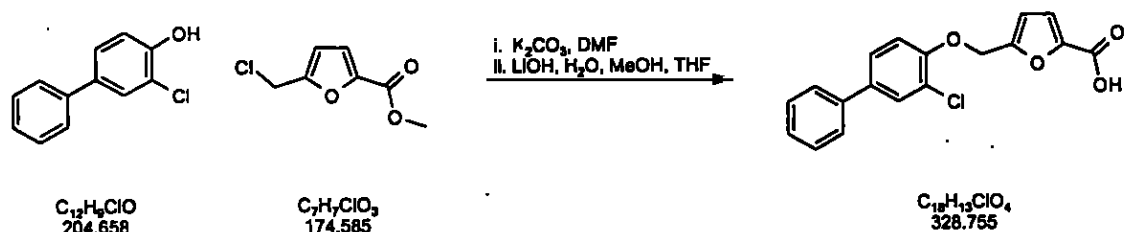


10

Se obtiene el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-hidroxi-4'-metoxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Morcambe, Lancashire, UK). Rendimiento: 73 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 335$.

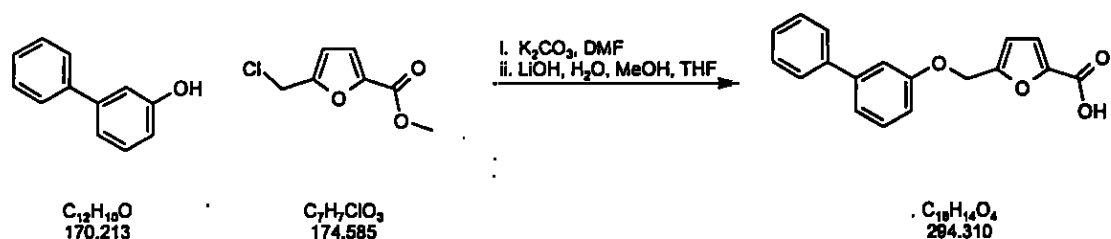
Ejemplo 8: ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico

20



Se obtiene el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-ilo-ximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 2-cloro-4-fenilferol (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 66 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 329$.

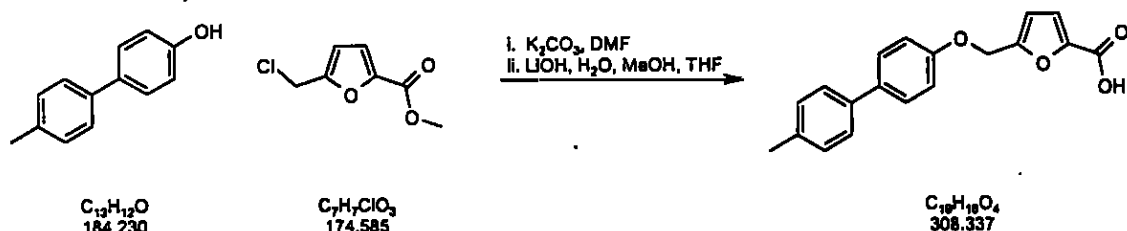
10 Ejemplo 9: ácido 5-(bifenil-3-ilo-ximetil)-furano-2-carboxílico



Se obtiene el ácido 5-(bifenil-3-ilo-ximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 3-fenilferol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 67 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 295$.

20 Ejemplo 10: ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-ilo-ximetil)-furano-2-carboxílico

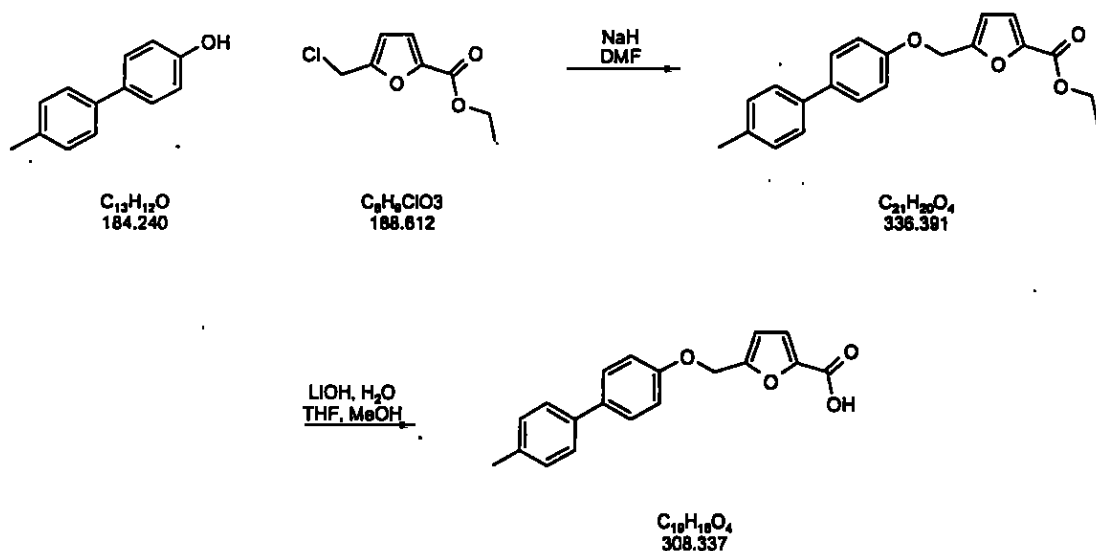
Método 1. A partir del 4'-metil-bifenil-4-ol y del 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo



Se obtiene el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4'-metil-bifenil-4-ol (suministrado por Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK o a partir del producto intermedio 5) y del 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 47 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 309$.

10

Método 2.



Etapas 1: 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxilato de etilo

Se añade el 4'-metil-bifenil-4-ol (producto intermedio 5; 2,0 g, 10,9 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60%; 384 mg, 9,6 mmoles) en N,N-dimetilfor-

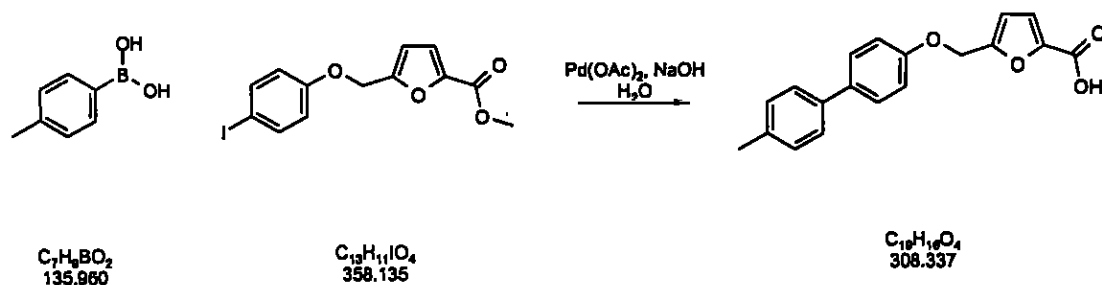
mamida (30 ml) y se agita la mezcla a -5 °C durante 20 min. Se añade una solución de 5-(cloro-metil)-furano-2-carboxilato de etilo (1,6 g, 8,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente 5 durante una noche. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (sulfato sódico), se filtran, se 10 concentran y se cromatografían, empleando como eluyente el cloruro de metileno al 0-50% en hexanos, de este modo se obtiene el 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxilato de etilo (2,4 g, 84%).

**Etapa 2: ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-fu-
15 rano-2-carboxílico**

Se añade una solución del 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxilato de etilo (2,00 g, 5,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (10 ml) a una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,476 g, 11,3 20 mmoles) en agua (15 ml). Se añaden metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes y se suspende el residuo en agua, se acidifica a pH 2,5 añadiendo HCl 1 M. Se filtra el sólido blanco que se 25 forma, se suspende dos veces en acetato de etilo y se concentra, obteniéndose el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico (1,6 g, 88%) en forma de sólido blanco.

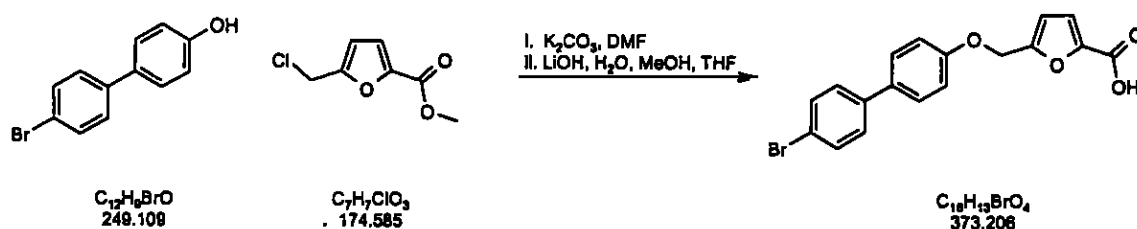
156

Método 3. A partir del 5-(4-yodo-fenoximetil)-furano-2-carboxilato de metilo y del ácido 4-metil-fenil-borónico



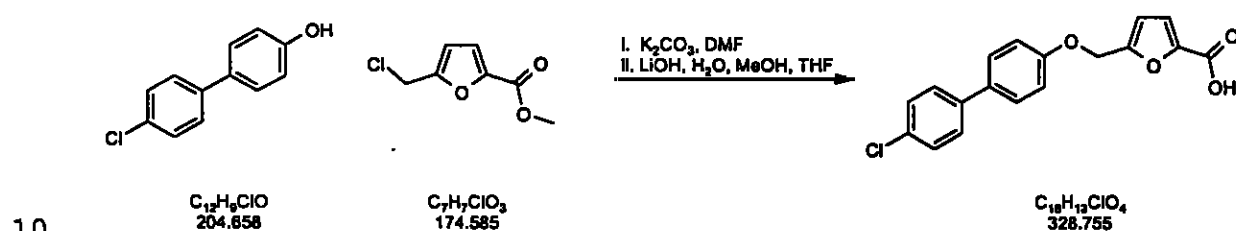
Se calienta a $\sim 50^\circ\text{C}$ durante una noche una mezcla de 5-(4-yodo-fenoximetil)-furano-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 6; 100 mg, 0,28 mmoles), ácido 4-metil-fenil-borónico (42 mg, 0,31 mmoles), hidróxido sódico (45 mg, 1,13 mmoles), acetato de paladio (II) (2 mg, 0,01 mmoles) y agua (10 ml). Se filtra la mezcla y se lava el residuo con agua, acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol. Se acidifica la fase acuosa y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada de salmuera, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran por evaporación obteniéndose el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico (80 mg, 84%) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 11: ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico



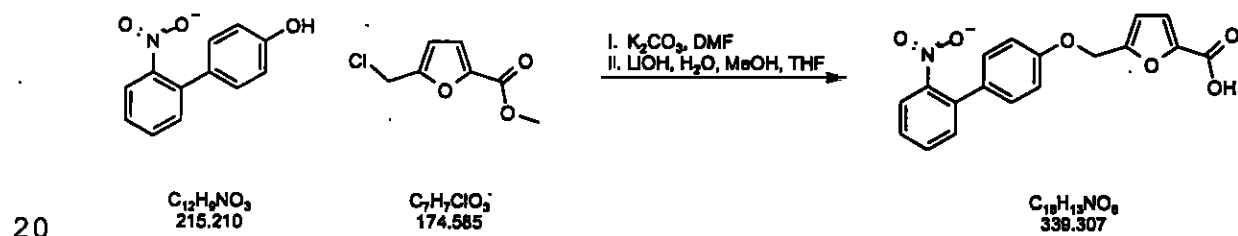
Se obtiene el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 86 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 373$.

Ejemplo 12: ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico



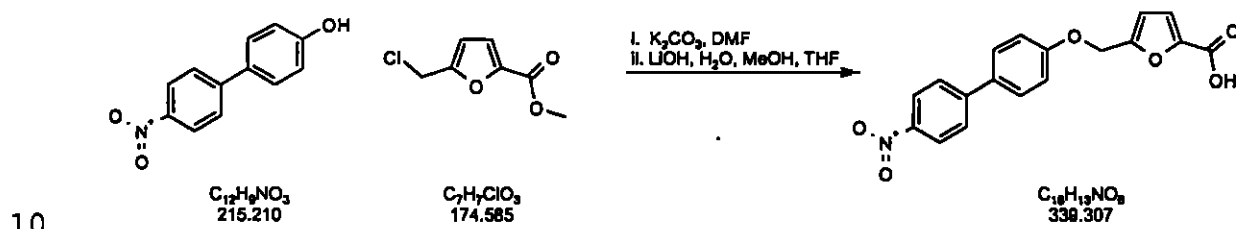
Se obtiene el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 72 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 329$.

Ejemplo 13: ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico



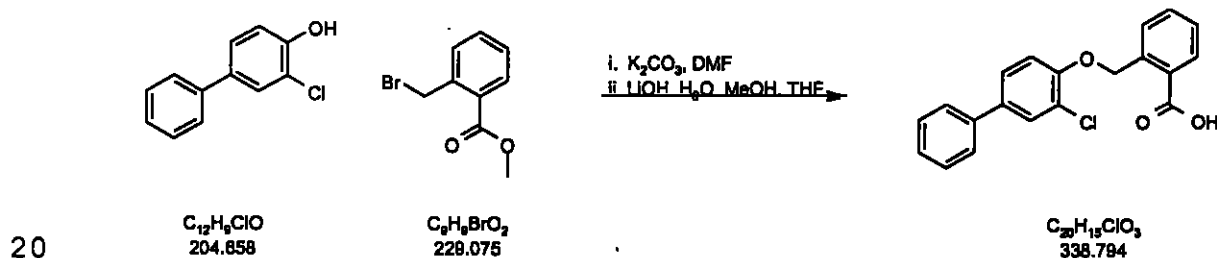
Se obtiene el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-hidroxi-2'-nitrobifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 82 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 340$.

Ejemplo 14: ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico



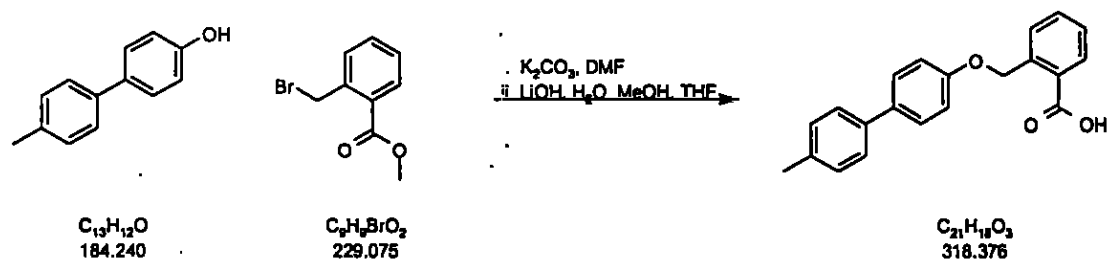
Se obtiene el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-clorometilfurano-2-carboxilato de metilo (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI, o por Maybridge plc, Tintagel, UK). Rendimiento: 40 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 340$.

Ejemplo 15: ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



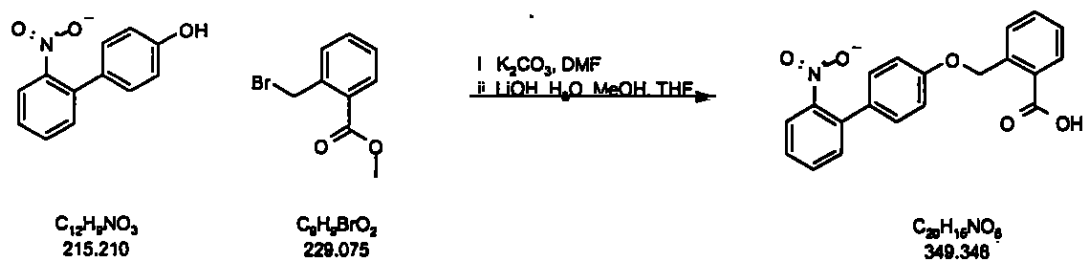
Se obtiene el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 2-cloro-4-fenilfenol (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 2-bromometil-benzoato de metilo (producto intermedio 1). Rendimiento: 45 mg. Espectro de masas (ES) MH+ = 339.

Ejemplo 16: ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4'-metil-bifenil-4-ol (suministrado por Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK o a partir del producto intermedio 5) y 2-bromometil-benzoato de metilo (producto intermedio 1). Rendimiento: 54 mg. Espectro de masas (ES) MH+ = 319.

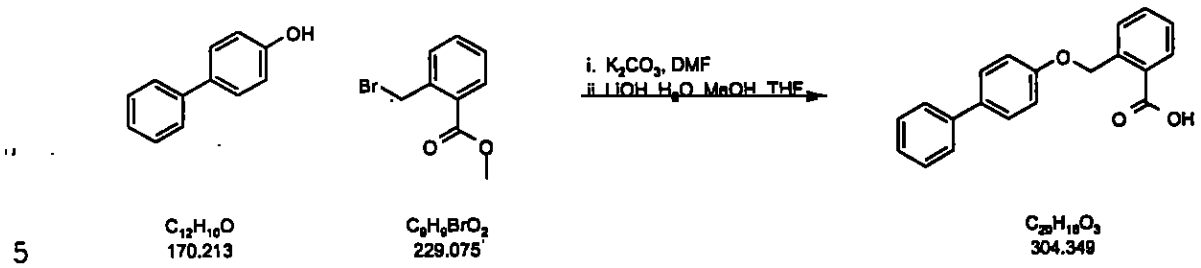
Ejemplo 17: ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4'-hidroxi-2-nitrobifenilo (suministrado por TCI America, Port-

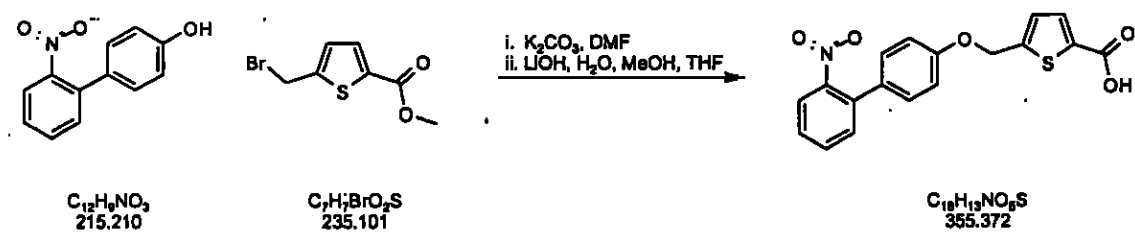
land, OR) y 2-bromometil-benzoato de metilo (producto intermedio 1). Rendimiento: 69 mg. Espectro de masas (ES) MH+ = 350.

Ejemplo 18: ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 2-bromometil-benzoato de metilo (producto intermedio 1). Rendimiento: 50 mg. Espectro de masas (ES) MH+ = 305.

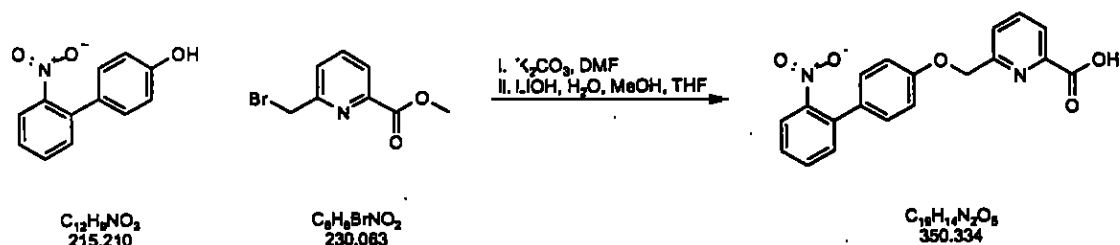
Ejemplo 19: ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico



Se obtiene el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico aplicando el procedimiento general A a partir de 4-hidroxi-2'-nitrobifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 7). Rendimiento: 80 mg. Espectro de masas (ES) MH+ = 356.

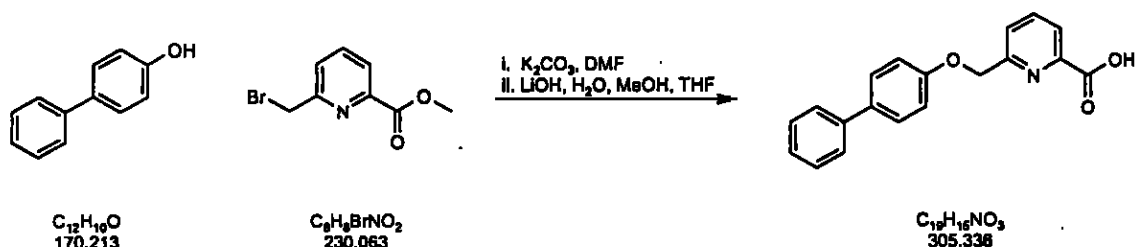
Ejemplo 20: ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-

464

piridina-2-carboxílico

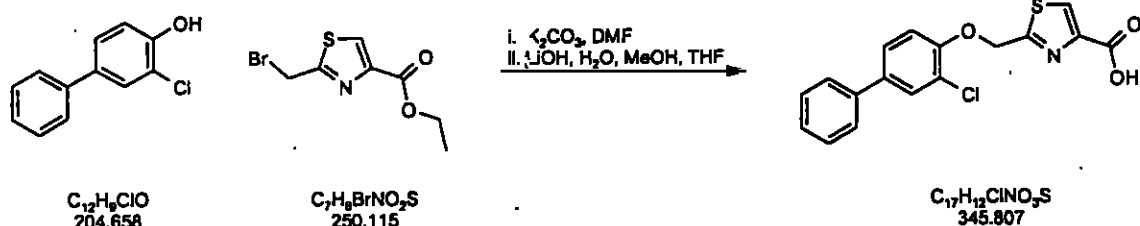
Se obtiene el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir del 4-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 2). Rendimiento: 62 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 351$.

10 Ejemplo 21: ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico



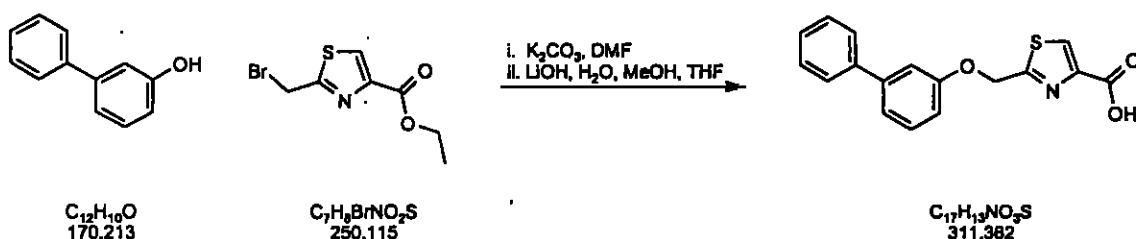
Se obtiene el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 2). Rendimiento: 68 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 306$.

Ejemplo 22: ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 2-cloro-4-fenilfenol (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 82 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 346$.

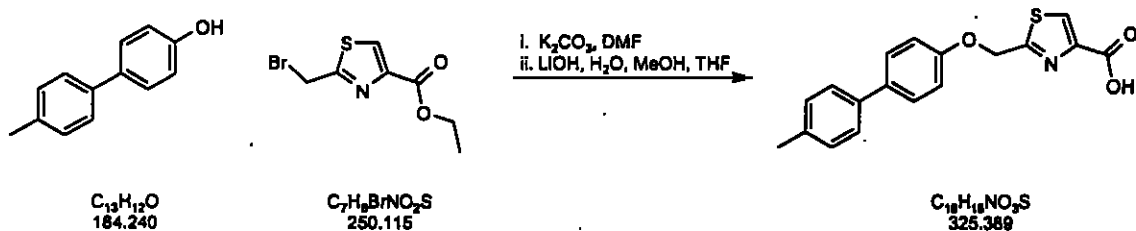
Ejemplo 23: ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



10

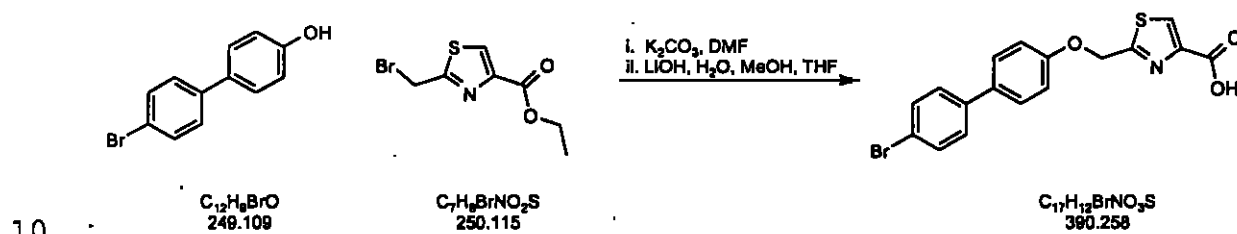
Se obtiene el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 3-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 65 mg. Espectro de masas (ES) $\text{MH}^+ = 312$.

Ejemplo 24: ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



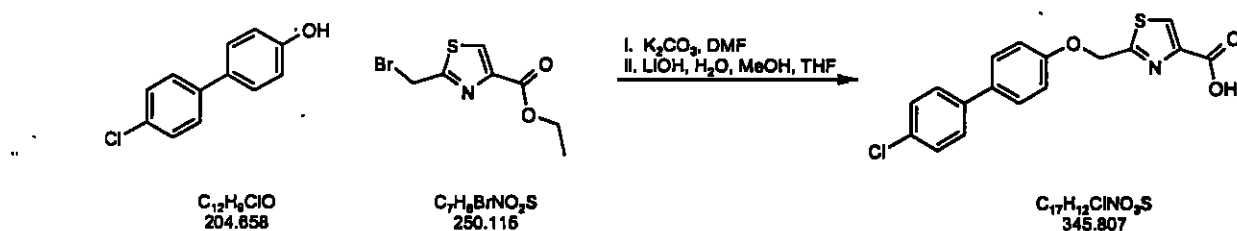
Se obtiene el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-
 tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a
 partir de 4'-metil-bifenil-4-ol (suministrado por Maybridge
 plc, Tintagel, Cornwall, UK o a partir del producto inter-
 5 medio 5) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (pro-
 ducto intermedio 3): Rendimiento: 70 mg. Espectro de masas
 (ES) MH+ = 326.

Ejemplo 25: ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-
 tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-
 tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a
 partir de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI
 America, Portland, OR) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de
 15 etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 82 mg. Espectro
 de masas (ES) MH+ = 390.

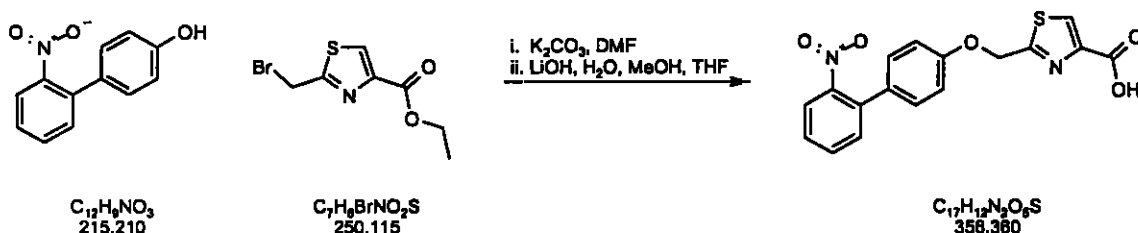
Ejemplo 26: ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-
 tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-
 tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a

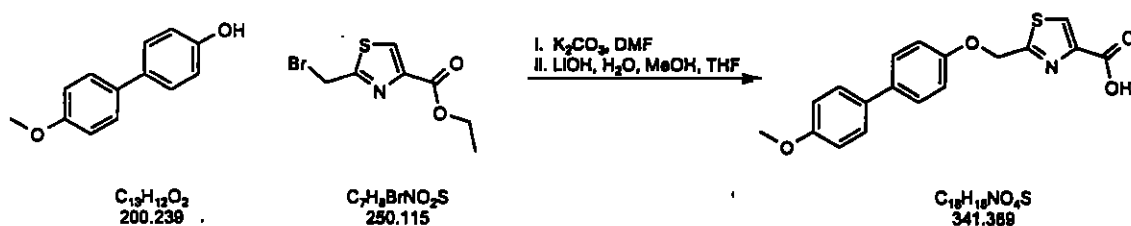
partir de 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 82 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 346$.

5 Ejemplo 27: ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 82 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 357$.

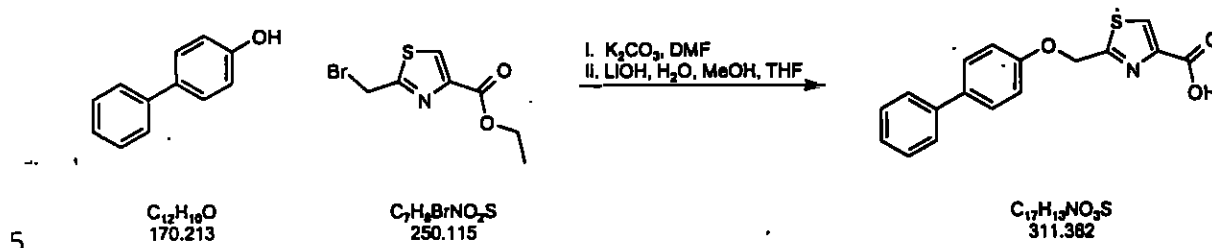
15 Ejemplo 28: ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de

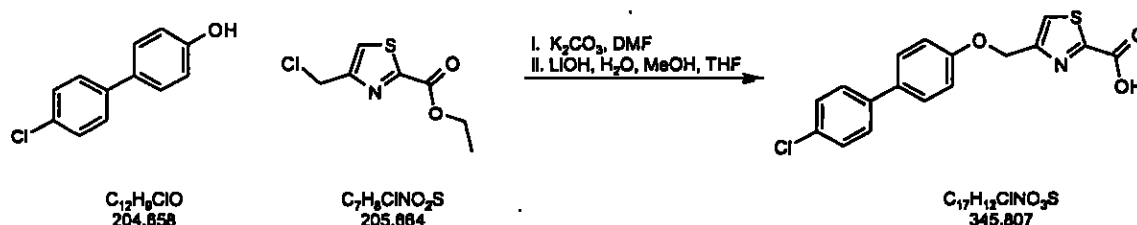
etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 60 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 342$.

Ejemplo 29: ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (producto intermedio 3). Rendimiento: 56 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 312$.

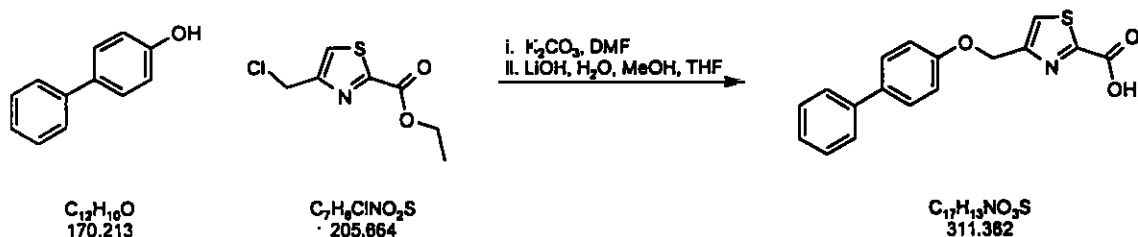
Ejemplo 30: ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico



Se obtiene el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-cloro-4'-hidroxibifenilo (suministrado por TCI America, Portland, OR) y 4-clorometil-tiazol-2-carboxilato de etilo (producto intermedio 4). Rendimiento: 71 mg. Espectro de masas (ES) $MH^+ = 346$.

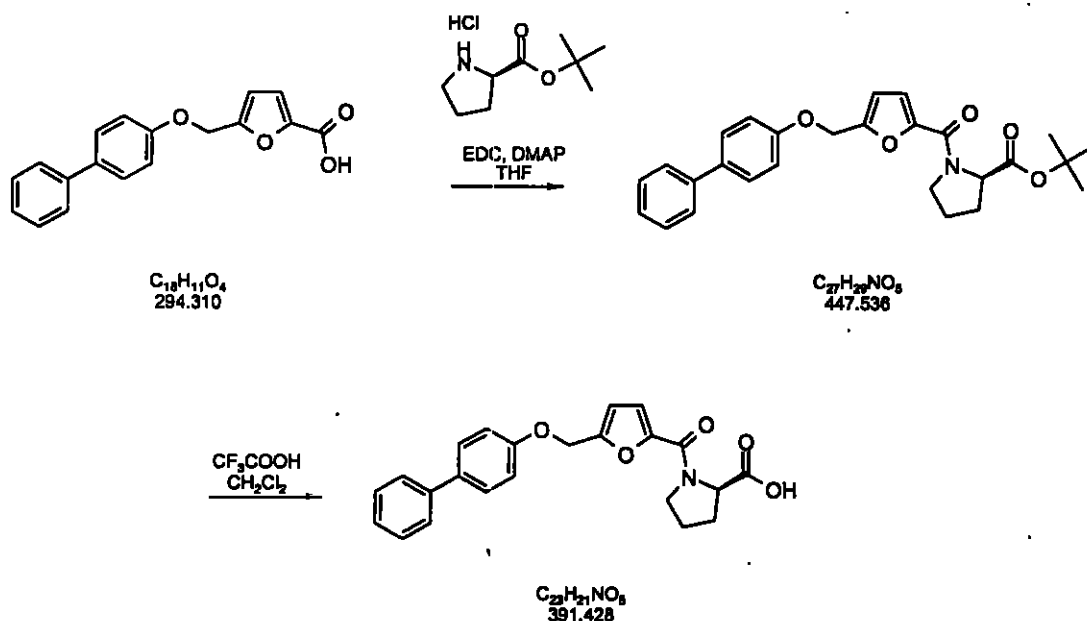
166

Ejemplo 31: ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico



Se obtiene el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico aplicando el procedimiento general B a partir de 4-fenilfenol (suministrado por Aldrich, Milwaukee, WI) y 4-clorometil-tiazol-2-carboxilato de etilo (producto intermedio 4). Rendimiento: 54 mg. Espectro de masas (ES) M-OH = 294

Ejemplo 32: ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxílico



Etapas 1: 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una solución de ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico

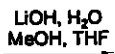
(del producto intermedio 8; 0,134 g, 0,46 mmoles), clorhidrato del éster de tert-butilo de la D-prolina (Bachem; 0,22 g, 1,1 mmoles), clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (Avocado; 0,18 g, 0,95 mmoles), y 5 N,N-dimetilaminopiridina (0,166 g, 1,36 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran, se 10 concentran por evaporación y se purifican empleando un sistema de purificación Biotage Flash 40, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno/acetona 9:1, de este modo se obtiene el 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido 15 blanco (0,115 g, 56%).

Etapas 2: ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxílico

Se añade ácido trifluoracético (1 ml) a una solución de 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2- 20 carboxilato de tert-butilo (0,115 g, 0,26 mmoles) en diclorometano (4 ml) a 0 °C. Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade acetato de etilo. Se añade con cuidado una solución acuosa de 25 hidrogenocarbonato sódico, se separan las fases y se descarga la fase inorgánica. Se acidifica la fase acuosa a pH 2 con HCl 1 M y se extrae la mezcla resultante tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan

5

furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico



10

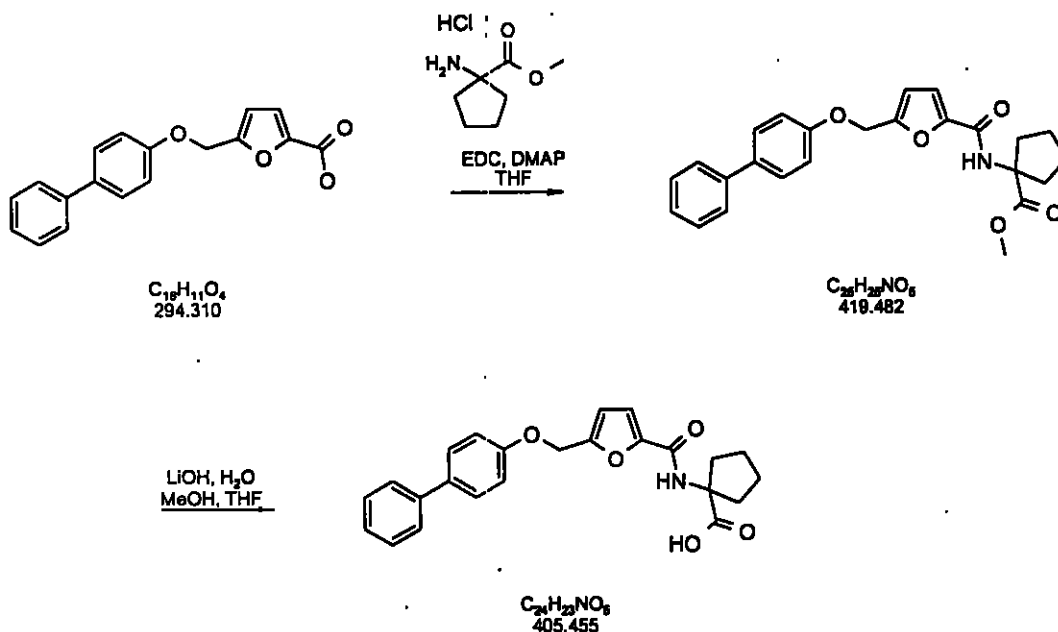
15

acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran, se concentran y se purifican mediante un sistema de purificación Biotage Flash 40, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno/acetona 9:1, de este modo se obtiene el (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro (0,085 g, 59%).

Etapa 2: ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico

Se añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,027 g, 0,64 mmoles) en agua (1 ml) a una solución de (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxilato de etilo (0,085 g, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporan los disolventes a presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se acidifica la mezcla a pH 2 con HCl 1 M y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran por evaporación. Se tritura el residuo con éter. Se eliminan el éter y las impurezas disueltas con una pipeta Pasteur obteniéndose el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico (66 mg, 83%) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 34: ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentano carboxílico



Etapa 1: 1-([5-(bifenil-4-ilo-ximetil)-furano-2-carboxil]-amino)-ciclopentano-carboxilato de metilo

Se añade cloruro de acetilo (1 ml) a una solución enfriada de metanol (10 ml) y se deja calentar la solución a temperatura ambiente. Se añade la cicloleucina (Aldrich; 0,3 g, 2,3 mmoles) y se mantiene la solución agitando a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente obteniéndose el clorhidrato del éster metílico de la cicloleucina en forma de sólido blanco mate que se combina seguidamente con el ácido 5-(bifenil-4-ilo-ximetil)-furano-2-carboxílico (del producto intermedio 8; 0,085 g, 0,29 mmoles), clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (Avocado; 0,128 g, 0,67 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,16 g, 1,3 mmoles) en tetrahydrofurano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa

tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran, se concentran y se purifican mediante un sistema de purificación Biotage Flash 40, eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno/acetona 9:1, de este modo se obtiene el 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxilato de metilo en forma de aceite incoloro (0,085 g, 59%).

Etapa 2: ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentano-carboxílico

Se añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,085 g, 2,0 mmoles) en agua (1 ml) a una solución de 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxilato de metilo (0,092 g, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporan los disolventes a presión reducida. Se añade NaOH 0,5 M y se extrae la solución con éter. Se acidifica la capa acuosa con HCl 1 M y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran por evaporación obteniéndose el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico (61 mg, 69%) en forma de sólido blanco.

Ensayo de la glucógeno-sintasa (GS)

Se llevan a cabo los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

Se añaden doce µl de solución de sustrato, que contiene

glucógeno (4,32 mg/ml), 21,6 mM de UDP-glucosa, 21,6 mM de fosfo(enol)piruvato y 2,7 mM de NADH en 30 mM de glicilglicina, tampón de pH 7,3, a cada hoyo de una placa de ensayo de poliestireno que tiene 384 hoyos (BD Biosciences).

5 Se añade a la placa de ensayo la solución de compuesto (8 µl/hoyo) en varias concentraciones (0-57 µM) en 30 mM de glicilglicina, pH 7,3, 40 mM de KCl, 20 mM de MgCl₂ más un 9,2 % de DMSO (columnas 5-24). Se añade a la placa de ensayo la solución de enzima (12 µl/hoyo) que contiene glucógeno-

10 sintasa (16,88 µg/ml), piruvato-cinasa (0,27 mg/ml), lactato-deshidrogenasa (0,27 mg/ml) en 50 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 27 mM DTT y albúmina de suero bovino (BSA, 0,2 mg/ml) (columnas 3-24). Como control en blanco, se añade a la mitad superior de los hoyos de las columnas 1-2 la solución de enzima sin la

15 glucógeno-sintasa.. A la mitad inferior de los hoyos de las columnas 1-2 se le añade un activador conocido, el glucosa-6-fosfato (18,9 mM) además de la solución de enzima. Se incuba la mezcla reaccionante a 37°C. A continuación se lee la absorbancia de la placa de ensayo a una longitud de onda de

20 340 nm con un aparato lector Tecan Ultra cada 3 minutos hasta un total de 30 minutos.

La actividad de la enzima (con y sin compuesto) se calcula a partir de la velocidad de reacción y se representa mediante el cambio de densidad óptica (ΔOD) por minuto. La

25 estimulación porcentual de la actividad de la glucógeno-sintasa por un compuesto a diversas concentraciones se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de estimulación} = 100 * R_s/R_t,$$

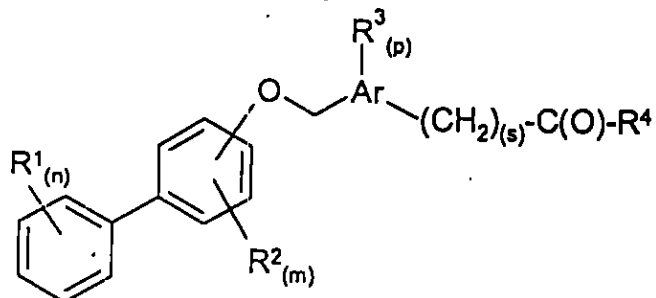
en la que R_s es la velocidad de reacción de la enzima en presencia de un compuesto y R_t es la velocidad de reacción de la enzima en ausencia del mismo compuesto.

La SC2.0 se define como la concentración de compuesto
5 que se necesita para estimular un 200% de la actividad de la enzima.

Se da obviamente por supuesto que lo que antecede se
refiere a formas preferidas de ejecución de la invención y
que se pueden introducir modificaciones sin abandonar el
10 espíritu y alcance de la invención, definida en las siguientes reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

5 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-quilamino, ciano y nitro;

10 R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2, y

15 s es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que

a) cuando Ar es furanilo, p y s sean cero y el compuesto es no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

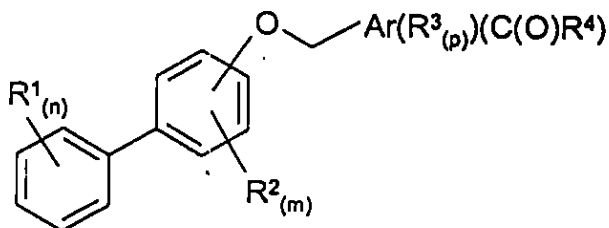
b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-

20

iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

2. Un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, tri-
fluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dial-
quilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que

a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,

b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-

iloximetil)-benzoico y

c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno.

4. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que n es 1 y R^1 se elige entre el grupo formado por un grupo metilo, un grupo metoxi, un halógeno y un grupo nitro.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el halógeno es cloro o bromo.

6. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que m es 1 y R^2 es un átomo de cloro.

7. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que p es 0.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 0 y s es 0.

9. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo.

10. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^4 es un grupo hidroxilo.

11. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^4 es la prolina, unida al compuesto mediante su átomo de nitrógeno.

12. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;

el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
5 el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; y
el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico.

10 13. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en
el que el compuesto se elige entre el grupo formado por
el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
15 el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico;
el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
20 lico;
el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico; y
el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxí-
lico.

25 14. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en
el que el compuesto es el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-
iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

15. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en

578

el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico; y

el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico.

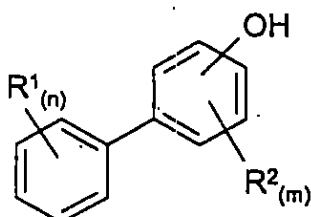
- 5 16. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 10 el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 15 el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 20 el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico; y
- el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico.

17. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto se elige entre el grupo formado por el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbo-

nil]-piperidina-2-carboxílico; y
el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico.

18. Un proceso para la obtención de un compuesto de la
5 fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en

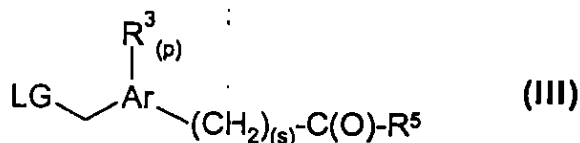
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

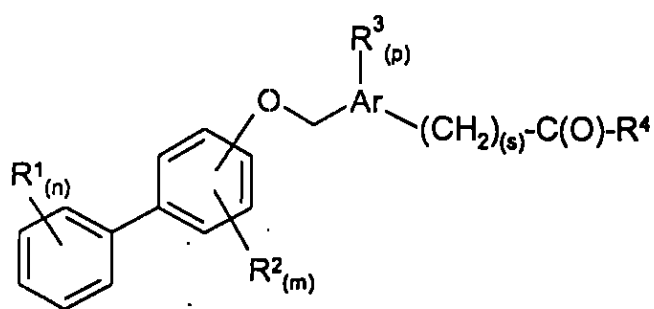
en la que R¹, R², m y n tienen los significados definidos en
10 la reivindicación 1,

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en la que Ar, R³, p y s tienen los significados definidos en
la reivindicación 1, LG representa un grupo saliente, por
15 ejemplo cloro, bromo o yodo y R⁵ representa un grupo
protector, y posteriormente en eliminar el grupo protector
para obtener un compuesto de la fórmula (I)

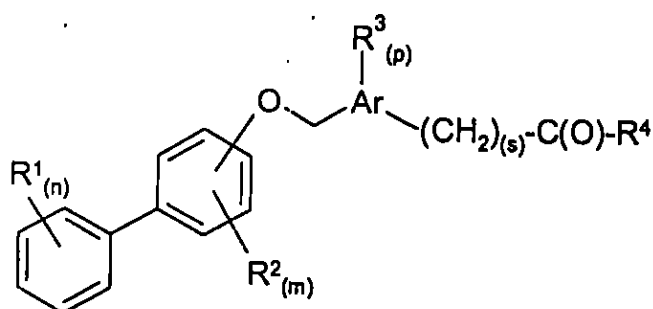


(I)

en la que R⁴ significa hidroxí, y Ar, de R¹ a R³, m, n, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y posteriormente en eliminar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido.

19. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 cuando se obtienen por un procedimiento según la reivindicación 18.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I)



(I)

15 en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior,

trifluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

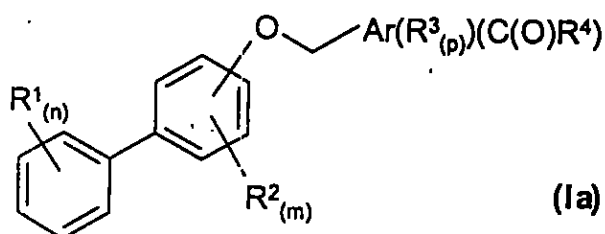
5 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

10 21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (Ia)



en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

15 R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxí o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

20

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

25 un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

22. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, con la condición de que

- a) cuando Ar es furanilo, p sea cero y el compuesto no sea el ácido S-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico ni el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico,
- b) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico, y
- 10 c) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

23. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R^1 , R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno.

24. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que n es 1 y R^1 se elige entre el grupo formado por un grupo metilo, un grupo metoxi, un halógeno y un grupo nitro.

25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el halógeno es cloro o bromo.

20 26. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que m es 1 y R^2 es un átomo de cloro.

27. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que p es 0.

28. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo.

29. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R^4 es un grupo hidroxilo.

30. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que R⁴ es prolina, unida al compuesto mediante su átomo de nitrógeno.

31. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por
- el ácido 3-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - 10 el ácido 3-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - 15 el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-benzoico; y
 - el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico.

32. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por
- el ácido 5-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
 - el ácido 5-(bifenil-3-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
 - 25 el ácido 5-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;
 - el ácido 5-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

el ácido 5-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico;

5 el ácido 5-(4'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico; y

el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carboxílico.

33. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el
10 grupo formado por

el ácido 5-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico; y

el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico.

34. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el
15 grupo formado por

el ácido 6-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico; y

el ácido 6-(bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico.

20 35. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

el ácido 2-(3-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

25 el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-metil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico-

lico;

el ácido 2-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(2'-nitro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 2-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

el ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico;

el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-tiazol-2-carboxílico.

36. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 20 ó 21, en la que el compuesto se elige entre el grupo formado por

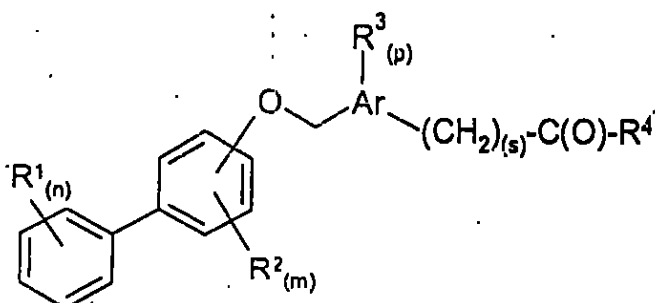
el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-L-pirolidina-2-carboxílico;

el ácido 1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-D-pirolidina-2-carboxílico;

el ácido (rac)-1-[5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-piperidina-2-carboxílico; y

el ácido 1-([5-(bifenil-4-iloximetil)-furano-2-carbonil]-amino)-ciclopentanocarboxílico.

37. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

5 R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

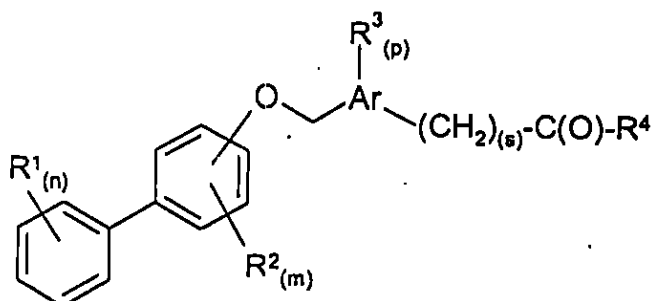
n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para el uso como medicamento.

39. El uso de un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que

15 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;

R^1 , R^2 y R^3 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

20 R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento
o prevención de una enfermedad mediada por la activación de
5 la enzima glucógeno-sintasa, para el uso como medicamento.

39. El uso según la reivindicación 38 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de diabetes.

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: **M.K. Hawkins**
3. actuando en calidad de: **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello y estampilla de: **La Oficina de Marcas y Patentes**

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día once (11) de Marzo, de 2004
7. por el Funcionario Delegado de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. Número: **04012347-6**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Sonya N. Johnson

N. del T.: hay un sello seco en relieve: "Department of State – United States of America"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

334842
Alba Estrada

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 DEC 16 P 12:51

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

A1141380

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Marzo 9, 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 11 DE SEPTIEMBRE, DE 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma M.K. HAWKINS, Oficial Certificador.

N. del T. : hay un sello dorado sobre un cintillo azul. Oficina de Patentes y
Marcas Registradas.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

AP

Al Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos: favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Ingles
Resolución Minjstacia No. 0920
Agosto de 1996

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso N° 21769 US

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, Chang An Chu y Paul Gillespie, (Cedentes) hemos inventado cierto perfeccionamiento novedoso y útil, descrito y reivindicado en la solicitud de Patente para los Estados Unidos e identificado como Expediente Caso N° 21769 US, intitulado:

ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA GLICOGENO SINTASA

Y CONSIDERANDO QUE, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, con su sede comercial en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y para dicha invención, dicha solicitud y la Patente a ser obtenida por ella;

POR CONSIGUIENTE, por y en contraprestación de Un Dólar (\$1.00) y otra contraprestación estimable y adecuada entregada en nuestra mano, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por el presente, hemos vendido, traspasado y entregado, y por el presente vendemos, traspasamos y entregamos a dicho HOFFMANN-LA ROCHE INC., (Cesionario) y a los representantes legales, y sucesores, el derecho pleno, título e interés, a nivel mundial, en y para dicha invención y dicha solicitud, así como también para cualquier solicitud subsiguiente la cual reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente Caso N° 21769 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras que puedan o resultaren de ello, incluyendo el derecho para reivindicar con respecto a cualquier patente subsiguiente y solicitud de patente extranjera y de los Estados Unidos, la fecha de prioridad de dicha solicitud, bajo cualquier ley de los Estados Unidos y convención

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjsticia No. 0920
Agosto de 1996

XPC

internacional o tratado; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales o extranjeras, conforme a los términos de este Contrato.

ANTE DICHA CONTRAPRESTACION, por el presente convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no formalizaremos ningún documento o haremos ningún acto, cualquiera que sea, que entre en conflicto con el presente, y que nosotros en cualquier momento, ante su solicitud, sin contraprestación adicional, pero a costas del mencionado Cesionario, formalizaremos tales traspasos adicionales y otros documentos y efectuaremos las diligencias que dicho Cesionario juzgue necesarias o deseables para perfeccionar el disfrute por parte del mismo, de este otorgamiento, y prestaremos toda la ayuda necesaria en la presentación de la solicitud sobre dicha invención para la obtención provisional, original, continuación, continuación parcial, divisional, re-expedición, re-examen o extensión de la Patente de los Estados Unidos o de todos y cualquiera de los países extranjeros, y en hacer cumplir los derechos o selecciones en acciones acumuladas como resultado de tales solicitudes o patentes, incluidos pero no limitadas a, rendir testimonio en cualquier procedimiento o transacción involucrando dicha solicitudes o patentes, y a rendir declaraciones preliminares y otras declaraciones, siendo entendido que el anterior convenio y acuerdo será obligatorio y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de todas las partes al presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestros sellos este día veinticuatro (24) de Junio de 2003.

Nutley, New Jersey, EE. UU.

Firma (ilegible) Chang An Chu

Firma (ilegible) Paul Gillespie


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

190

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 24 de Junio de 2003, comparecieron personalmente ante mí, Chang An Chu y Paul Gillespie, a quienes reconozco cómo las personas que suscribieron el anterior Traspaso, quienes reconocieron que formalizaron el documento anterior, de una manera libre y voluntaria, para los efectos expresados en el presente.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello: LOY ANN DONATONI, Notario Público de New Jersey, La comisión expira el 2 de Abril, 2008.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

REGISTRADO: 09/11/2003

ROLLO: 013963

CUADRO: 0752

191

192

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by M. K. Hawkins

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the eleventh of March, 2004

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

8. No. 04012347-6

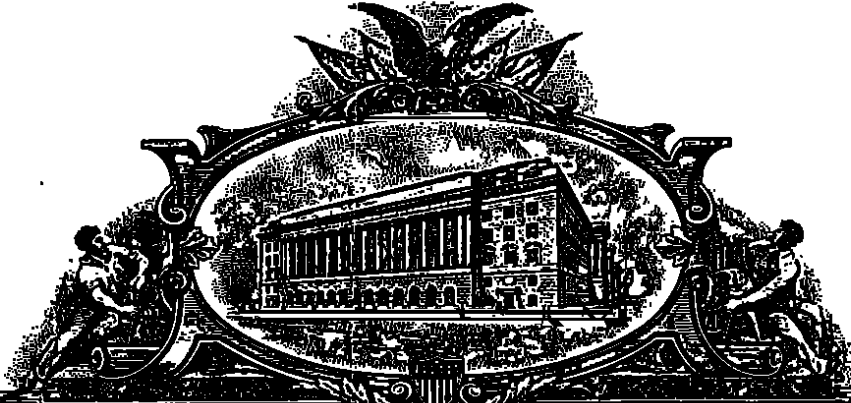
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

175

A 1141380



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

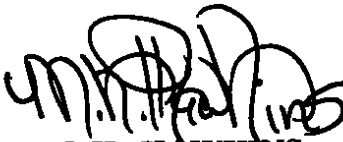
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 09, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
SEPTEMBER 11, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS


M. K. HAWKINS
Certifying Officer

Columbia

196

194

05/11/03 THU 10:30 FAX 973 235 2383

PATENT LAW

USPTO RECORDATIO 2002

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21769. US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Chang An Chu
- 2) Paul Gillespie

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

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger

☐ Security Agreement ☐ Change of Name

☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: BUTLRY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: June 24, 2003

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

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

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

A. Patent Application No. (s)

B. Patent No. (s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/482,147

FILED: June 24, 2003

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700043666

PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0749

CH: S40 00 082525 60482147

194

Page 2 of 2

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

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUITLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee. (37 CFR 3.41).....\$ 40.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

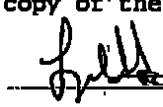
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

LYMAN H. SMITH

Name of Person Signing


SignatureSeptember 11, 2003

Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

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

134081

PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0750



196

JOINT INVENTION

Case Docket No. 21769 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Chang An Chu and Paul Gillespie,

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21769 US, entitled

**BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN
SYNTHASE ACTIVATORS**

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

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21811 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

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

PATENT

REEL: 013963 FRAME: 0751

100

197

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 24th day of June, 2003.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Chang An Chu
Chang An Chu

Paul Gillespie
Paul Gillespie

ACKNOWLEDGMENT

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

On June 24, 2003, before me personally appeared

Chang An Chu and Paul Gillespie

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

Andrew Santore

131725

100 ADD DONATION
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2008

200

Traducción Oficial N° 12-15-213

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: **P. Swain**
3. actuando en calidad de: **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello y estampilla de: **La Oficina de Marcas y Patentes**

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día once (11) de Marzo, de 2004
7. por el Funcionario Delegado de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. Número: **04012347-4**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
12 MAR 2004
11 330 AM

Sonya N. Johnson

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

N. del T.: hay un sello seco en relieve: "Department of State – United States of America"

100

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

33483:
Ibarra Espino
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 16 P 12:51
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Marzo 8, 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 11 DE SEPTIEMBRE, DE 2003.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma P. SWAIN, Oficial Certificador.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

N. del T. : hay un sello dorado sobre un cintillo azul. Oficina de Patentes y
Marcas Registradas.

200

200

DEPARTAMENTO DE COMERCIO U.S.A.
Oficina de Marcas y Patentes
CARATULA FORMULARIO DE REGISTRO
PATENTES SOLAMENTE
Expediente Caso N° 21769 US

AL Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos: favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1.	Nombre de la parte transferente: 1. Paul Gillespie Nombres adicionales de partes transferentes: NO
2.	Nombre y dirección de la parte receptora: HOFFMANN – LA ROCHE INC 340 KINGSLAND STREET, NUTLEY, NJ 07110 Nombres y direcciones adicionales: NO
3.	Naturaleza del contrato: TRASPASO Fecha de formalización: <u>Junio 24, 2003</u>
4.	Número de la solicitud o número de la patente: SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. SERIE N° 60/480.900 REGISTRADA: Junio 24, 2003 Números adicionales adjuntos: NO
5.	Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: GEORGE W. JOHNSTON Dirección: HOFFMANN-LA ROCHE INC. DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, 340 KINGSLAND STREET, NUTLEY, NJ 07110
6.	Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (<u>una</u>)
7.	Honorarios totales (37CFR 3.41).... \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria: SI Autorizada cualquier deficiencia a ser debitada a la cuenta bancaria: SI
8.	Cuenta bancaria número: 08-2525
9.	Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia legal del documento original. LYMAN H. SMITH Firma (ilegible) Fecha: <u>11 Sept., 2003</u> Contacto: Bettyann Hedemus Tel: (973) 235-4383 Fax: (973) 235-2363 Cantidad total de páginas incluyendo cubierta, adjuntos y documento: <u>4</u> PATENTE: ROLLO: 013963 CUADRO: 0873

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interpretre Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Minjunticia No. 0920
 Agosto de 1996

200

INVENCION INDIVIDUAL

Expediente Caso N° 21769 US

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, yo, Paul Gillespie,

(Cedente) he inventado cierto perfeccionamiento novedoso y útil, descrito y reivindicado en la solicitud de Patente para los Estados Unidos e identificado como Expediente Caso N° 21769 US, intitulado:

ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA GLICOGENO SINTASA

Y CONSIDERANDO QUE, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, con su sede comercial en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y para dicha invención, dicha solicitud y la Patente a ser obtenida por ella;

POR CONSIGUIENTE, por y en contraprestación de Un Dólar (\$1.00) y otra contraprestación estimable y adecuada entregada en mi mano, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por el presente, yo he vendido, traspasado y entregado, y por el presente vendo, traspaso y entrego a dicho HOFFMANN-LA ROCHE INC., (Cesionario) y a los representantes legales, y sucesores, el derecho pleno, título e interés, a nivel mundial, en y para dicha invención y dicha solicitud, así como también para cualquier solicitud subsiguiente la cual reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente Caso N° 21769 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras que puedan o resultaren de ello, incluyendo el derecho para reivindicar con respecto a cualquier patente subsiguiente y solicitud de patente extranjera y de los Estados Unidos, la fecha de prioridad de dicha



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

204

solicitud, bajo cualquier ley de los Estados Unidos y convención internacional o tratado; y por el presente autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, nacionales o extranjeras, conforme a los términos de este Contrato.

ANTE DICHA CONTRAPRESTACION, por el presente convengo y acuerdo con el mencionado Cesionario que no formalizaré ningún documento o haré ningún acto, cualquiera que sea, que entre en conflicto con el presente, y que yo en cualquier momento, ante su solicitud, sin contraprestación adicional, pero a costas del mencionado Cesionario, formalizaré tales traspasos adicionales y otros documentos y efectuaré las diligencias que dicho Cesionario juzgue necesarias o deseables para perfeccionar el disfrute por parte del mismo, de este otorgamiento, y a prestar toda la ayuda necesaria en la presentación de la solicitud sobre dicha invención para la obtención provisional, original, continuación, continuación parcial, divisional, re-expedición, re-examen o extensión de la Patente de los Estados Unidos o de todos y cualquiera de los países extranjeros, y en hacer cumplir los derechos o selecciones en acciones acumuladas como resultado de tales solicitudes o patentes, incluidos pero no limitadas a, rendir testimonio en cualquier procedimiento o transacción involucrando dicha solicitudes o patentes, y a rendir declaraciones preliminares y otras declaraciones, siendo entendido que el anterior convenio y acuerdo será obligatorio y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de todas las partes al presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y colocado mi sello este día veinticuatro (24) de Junio de 2003.

Nutley, New Jersey, EE. UU.

Firma (ilegible)

Paul Gillespie

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 24 de Junio de 2003, compareció personalmente ante mi, Paul Gillespie, a quien reconozco cómo la persona que suscribió el anterior Traspaso, quien reconoció que él formalizó el Traspaso anterior, de una manera libre y voluntaria, para los efectos expresados en el presente.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello: LOU ANN DONATONI, Notario Público de New Jersey, La comisión expira el 2 de Abril, 2008.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

REGISTRADO: 09/11/2033

ROLLO: 013963

CUADRO: 0875

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

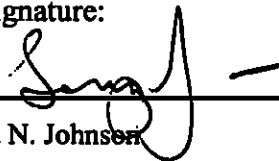
6. the eleventh of March, 2004

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

8. No. 04012347-4

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sonya N. Johnson

205

A 1141622

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 08, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 11, 2003.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

COLUMBIA

206

08/11/03 THU 11:13 FAX 973 235 2383

PATENT LAW

USPTO RECORDATIO 002

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21769 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Paul Gillespie

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes ☒ No

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

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

___ Merger

___ Security Agreement

___ Change of Name

___ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NJ Zip: 07110

Execution Date: June 24, 2003

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ___ No ☒

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

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

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/480,900

FILED: June 24, 2003

Additional numbers attached? ___ Yes ☒ No

700043689

PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0872

CH 54000 082525 60480900

206

207

09/11/03 THU 11:14 FAX 973 235 2363

PATENT LAW

USPTO RECORDATIO 0003

Page 2 of 2

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

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: BUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

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

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

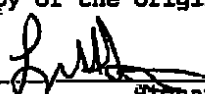
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

LYMAN H. SMITH

Name of Person Signing



Signature

September 11, 2003

Date

CONTACT: Bettyann Madams

TELEPHONE: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2363

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

134082

PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0873

207

208

SOLE INVENTION

Case Docket No. 21769 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Paul Gillespie,

(Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21769 US, entitled

**BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN
SYNTHASE ACTIVATORS**

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

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21769 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

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

**PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0874**

1

209

/03 THU 11:15 FAX 973 235 2363

PATENT LAW

--- USPTO RECORDATIO 005

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 24th day of June, 2003.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Paul Gillespie
Paul Gillespie

ACKNOWLEDGMENT

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

On June 24, 2003, before me personally appeared

Paul Gillespie

to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment of his own free will for the purposes therein set forth.

Lou Ann Donatoni

LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2008

13172

RECORDED: 09/11/2003

PATENT
REEL: 013963 FRAME: 0875

242

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. País: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. El presente Documento Público ha sido firmado por: **L. Edelen**
3. actuando en calidad de: **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello y estampilla de: **La Oficina de Marcas y Patentes U.S.A.**

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día veintitrés (23) de Septiembre, de 2004
7. por el Funcionario Delegado de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. Número: **04029253-14**
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (Ilegible)

Patrick O. Hatchett

N. del T.: hay un sello seco en relieve: "Department of State – United States of America"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 16 P 12:52

33485-1
Ilber Espino
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

uco
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

A1219391

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas Estados Unidos

Septiembre 17, 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXO ES UNA COPIA FIEL
TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL DIA 12 DE AGOSTO, DE 2004.

Con Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Firma L. EDELEN, Oficial Certificador.

N. del T. : hay un sello dorado. Oficina de Patentes y Marcas Registradas.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

08/12/2004 700104750
 DEPARTAMENTO DE COMERCIO U.S.
 Oficina de Marcas y Patentes
 CARATULA FORMULARIO DE REGISTRO
 PATENTES SOLAMENTE
 Expediente Caso N° 21769 US1

Al Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos: favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de la partes transferentes: Paul Gillespie Jefferson Wright Tilley Nombres adicionales de partes transferentes: NO
2. Nombre y dirección de la parte receptora: HOFFMANN – LA ROCHE INC 340 KINGSLAND STREET, NUTLEY, NJ 07110 Nombres y direcciones adicionales: NO
3. Naturaleza del contrato: TRASPASO Fecha de formalización: <u>Mayo 6, 2004</u>
4. Número de la solicitud o número de la patente: SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. SERIE N° 60/569.356 REGISTRADA: Mayo 7, 2004 Números adicionales adjuntos: NO
5. Nombre y dirección de la parte a quien se debe enviar la correspondencia referente al documento: Nombre: GEORGE W. JOHNSTON Dirección: HOFFMANN-LA ROCHE INC. DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, 340 KINGSLAND STREET, NUTLEY, NJ 07110
6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1 (<u>una</u>)
7. Honorarios totales (37CFR 3.41).... \$ 40.00 Autorizado para ser debitado a la cuenta bancaria: SI Autorizada cualquier deficiencia a ser debitada a la cuenta bancaria: SI
8. Cuenta bancaria número: 08-2525
9. Declaración y firma A mi mejor leal saber y entender, la anterior información es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia legal del documento original. BRIAN C. REMY Firma (Ilegible) Fecha: <u>Agosto 12, 2004</u> Contacto: Bettyann Hedemus Tel: (973) 235-4383 Fax: (973) 235-2363 Cantidad total de páginas incluyendo cubierta, adjuntos y documento: <u>4</u> PATENTE: ROLLO: 015029 CUADRO: 0673

ELBARA A. ESPAÑOL ESPAÑOL

Traductor e Interpretre Oficial

Inglés Español Inglés

Resolución Minjusticia No. 0920

Agosto de 1996

212

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso N° 21769 US1

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, Paul Gillespie y Jefferson Wright Tilley (Cedentes) hemos inventado cierto perfeccionamiento novedoso y útil, descrito y reivindicado en la solicitud de Patente para los Estados Unidos e identificado como Expediente Caso N° 21769 US1, intitulado:

ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA GLICOGENO SINTASA

Y CONSIDERANDO QUE, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, con su sede comercial en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y para dicha invención, dicha solicitud y la Patente a ser obtenida por ella;

POR CONSIGUIENTE, por y en contraprestación de Un Dólar (\$1.00) y otra contraprestación estimable y adecuada entregada en nuestra mano, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por el presente, hemos vendido, traspasado y entregado, y por el presente vendemos, traspasamos y entregamos a dicho HOFFMANN-LA ROCHE INC., (Cesionario) y a los representantes legales, y sucesores, el derecho pleno, título e interés, a nivel mundial, en y para dicha invención y dicha solicitud, así como también para cualquier solicitud subsiguiente la cual reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente Caso N° 21769 US1 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras que puedan o resultaren de ello, incluyendo el derecho para reivindicar con respecto a cualquier patente


ILBA A. ESPAÑOL ESPANOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996
216

214

subsiguiente y solicitud de patente extranjera y de los Estados Unidos, la fecha de prioridad de dicha solicitud, bajo cualquier ley de los Estados Unidos y convenio o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales o extranjeras, conforme a los términos de este Contrato.

ANTE DICHA CONTRAPRESTACION, por el presente convenimos y acordamos con el mencionado Cesionario que no formalizaremos ningún documento o haremos ningún acto, cualquiera que sea, que entre en conflicto con el presente, y que nosotros en cualquier momento, ante su solicitud, sin contraprestación adicional, pero a costas del mencionado Cesionario, formalizaremos tales traspasos adicionales y otros documentos y efectuaremos las diligencias que dicho Cesionario juzgue necesarias o deseables para perfeccionar el disfrute por parte del mismo, de este otorgamiento, y prestaremos toda la ayuda necesaria en la presentación de la solicitud sobre dicha invención para la obtención provisional, original, continuación, continuación parcial, divisional, re-expedición, re-examen o extensión de la Patente de los Estados Unidos o de todos y cualquiera de los países extranjeros, y en hacer cumplir los derechos o selecciones en acciones acumuladas como resultado de tales solicitudes o patentes, incluidos pero no limitadas a, rendir testimonio en cualquier procedimiento o transacción involucrando dicha solicitudes o patentes, y a rendir declaraciones preliminares y otras declaraciones, siendo entendido que el anterior convenio y acuerdo será obligatorio y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de todas las partes al presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestros sellos este día seis (6) de Mayo de 2004.

Nutley, New Jersey, EE. UU.

Firma (ilegible) Jefferson Wright Tilley

Firma (ilegible) Paul Gillespie


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
 Traductor e Interpretre Oficial
 Inglés Español Inglés
 Resolución Minjusticia No. 0920
 Agosto de 1996

24

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 6 de Mayo de 2004, comparecieron personalmente ante mi, Paul Gillespie y Jefferson Wright Tilley, a quienes reconozco cómo las personas que suscribieron el anterior Traspaso, quienes reconocieron que formalizaron el documento anterior, de una manera libre y voluntaria, para los efectos expresados en el presente.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello: LOU ANN DONATONI, Notario Público de New Jersey, La comisión expira el 2 de Abril, 2008.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

REGISTRADO: 08/12/2004

ROLLO: 015029

CUADRO: 0675

215

57

216

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by L. Edelen

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

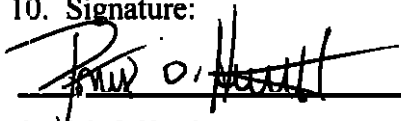
6. the twenty-third of September, 2004

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

8. No. 04029253-14

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

216

217

A 1219391

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

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

September 17, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 12, 2004.**

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



L. Edelen

**L. EDELEN
Certifying Officer**

Coleman

08/12/2004
700104750Form PTO-1595
Page 1 of 2U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21769 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Paul Gillespie
- 2) Jefferson Wright Tilley

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes X No

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

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

- X Assignment ___ Merger
- ___ Security Agreement ___ Change of Name
- ___ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREETCity: NOTLEY State: NJ Zip: 07110Execution Date: May 6, 2004

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

Yes ___ No X

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

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

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/569,356

FILED: May 7, 2004

Additional numbers attached? ___ Yes X No

REEL 015029 FRAME 0672

08/12/2004 10:47AM 700104750

218

219

Page 2 of 2

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

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

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

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

BRIAN C. REMY

Name of Person Signing

Brian Remy
Signature

AUGUST 12, 2004

Date

CONTACT: Bettyann Hedamus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

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

222

220

JOINT INVENTION

Case Docket No. 21769 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Paul Gillespie and Jefferson Wright Tilley

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21769 US1, entitled

**DIARYLOXYMETHYLENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN
SYNTHASE ACTIVATORS**

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

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21769 US1 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

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

REEL 015029 FRAME 0674

222

221

AUG. 12. 2004 10:48AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 1209 P. 5

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 6th day of May, 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Paul Gillespie
Paul Gillespie

Jeff - Wright Tilley
Jefferson Wright Tilley

REEL 015029 FRAME 0675

ACKNOWLEDGMENT

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

On May 6, 2004, before me personally appeared

Paul Gillespie and Jefferson Wright Tilley

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

142088

Law Ann Donatoni

LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2008

RECORDED AS OF 08/12/2004

222

222

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA
(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. PAÍS: *ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA*
2. EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BETTYANN HEDEMUS
3. ACTUANDO EN CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO Y ESTAMPILLA DE: BETTYANN HEDEMUS,
NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA VEINTITRÉS (23) DE MARZO, DE 2004
7. POR JOHN E. McCORMAC, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NÚMERO: A 193439
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

2004 MAR 23 15:00
BETTYANN HEDEMUS
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY

2004 MAR 23 15:00
BETTYANN HEDEMUS
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY

N. del T.: hay un sello dorado, en relieve: "The State of New Jersey"

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

222

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 16 P 12:51

LOS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

33484
Ibarra Español

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECEIVED 16 DEC 2005 12:51
SANTAFE DE BOGOTA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

223

COLOMBIA

Expediente caso No. 21769 US

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, con sede comercial principal en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a,

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza,

todos sus derechos, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serie No. 60/482.147, registrada el 24 de Junio de 2003, intitulada:

ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA GLICOGENO SINTASA

por Chang An Chu y Paul Gillespie

así como para cualquier solicitud subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitudes subsiguientes las cuales reivindiquen como prioridad esta solicitud Serie No. 60/482.147; y con respecto de tal invención y de todas las solicitudes de patentes, nacionales y extranjeras, sobre la misma, el día 24 de Junio de 2003, se ejecutó un traspaso a nivel mundial, a favor del Cedente, de todos los derechos, títulos e interés en ella, por parte de Chang An Chu y Paul Gillespie.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPANOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

228

La asignación presente es para, pero no se limita a los siguientes países y es por una estimable y valiosa contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Los Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de la Gente de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Africa del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente traspaşa explícitamente al Cesionario el derecho para registrar las correspondientes solicitudes de patentes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patente EE.UU. asignadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente está de acuerdo en ejecutar cualquier asignación y escrituras adicionales, así como a realizar cualquier acto adicional necesario para permitir al Cesionario disfrutar los derechos plenos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey,

U.S.A. HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 15 de Septiembre de 2003

Por: Firma (illegible)

George W. Johnston, Vicepresidente.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español y viceversa
Resolución Minjusti No. 0920
Agosto de 1993

200

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 15 de Septiembre de 2003, compareció personalmente ante mí, George W. Johnston, a quien reconozco cómo la persona que suscribió el anterior Traspaso, quien reconoció que formalizó el Traspaso anterior, en nombre y beneficio de Hoffmann-La Roche Inc., y que el está facultado para formalizar el anterior Traspaso y para transferir los derechos otorgados allí expuestos.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello de tinta y un sello seco en relieve: BETTYANN HEDEMUS, Notario Público de New Jersey, La comisión expira 9/25/2007.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

APOSTILLE

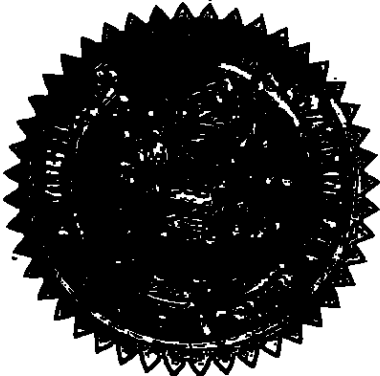
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF MARCH 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A193439
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E. McCormac



ASSIGNMENT

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

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

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/482,147, filed on June 24, 2003, entitled

BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE ACTIVATORS

by Chang An Chu and Paul Gillespie

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/482,147, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on June 24, 2003 by Chang An Chu and Paul Gillespie.

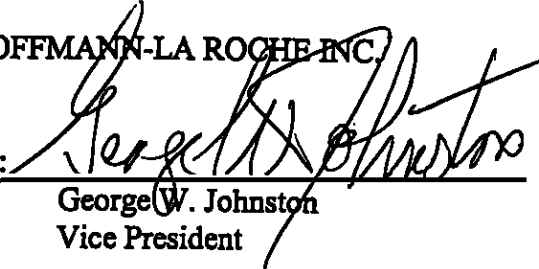
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

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

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

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: September 15, 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

George W. Johnston
Vice President

228

ACKNOWLEDGMENT

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

On September 15, 2003, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hedemus

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ibar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. PAÍS: *ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA*
2. EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BETTYANN HEDEMUS
3. ACTUANDO EN CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO Y ESTAMPILLA DE: BETTYANN HEDEMUS,
NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA VEINTITRÉS (23) DE MARZO, DE 2004
7. POR JOHN E. McCORMAC, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NÚMERO: A 193438
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

N. del T.: hay un sello dorado, en relieve: "The State of New Jersey"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

334849

2005 DEC 16 P 12:52

Albar, Espino
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, con sede comercial principal en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a,

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza,

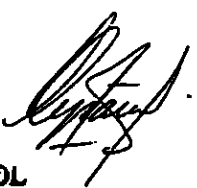
todos sus derechos, títulos e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serie No. 60/480.900, registrada el 24 de Junio de 2003, intitulada:

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA
GLICOGENO SINTASA**

por Paul Gillespie

así como en cualquier solicitud subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitudes subsiguientes las cuales reivindiquen como prioridad esta solicitud Serie No. 60/480.900; y con respecto de tal invención y de todas las solicitudes de patentes, nacionales y extranjeras, sobre la misma; el día 24 de Junio de 2003, se ejecutó un traspaso de todos los derechos, títulos e interés en ella, a nivel mundial, por Paul Gillespie en favor del Cedente.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



La asignación presente es para, pero no se limita a los siguientes países y es por una estimable y valiosa contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Los Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de la Gente de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Africa del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente traspasa explícitamente al Cesionario el derecho para registrar las correspondientes solicitudes de patentes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patente EE.UU., asignadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente está de acuerdo en ejecutar cualquier asignación y escrituras adicionales, así como a realizar cualquier acto adicional necesario para permitir al Cesionario disfrutar los derechos plenos del presente Traspaso.

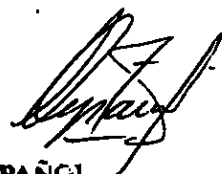
Nutley, New Jersey, U.S.A.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 15 de Septiembre de 2003

Por: Firma (illegible)

George W. Johnston, Vicepresidente.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 15 de Septiembre de 2003, compareció personalmente ante mí, George W. Johnston, a quien reconozco cómo la persona que suscribió el anterior Traspaso, quien reconoció que formalizó el Traspaso anterior, en nombre y beneficio de Hoffmann-La Roche Inc., y que él está facultado para formalizar el anterior Traspaso y para transferir los derechos otorgados allí expuestos.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello de tinta y un sello seco en relieve: BETTYANN HEDEMUS, Notario Público de New Jersey, La comisión expira 9/25/2007.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF MARCH 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A193438
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

ASSIGNMENT

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

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

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/480,900, filed on June 24, 2003, entitled

BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE ACTIVATORS

by Paul Gillespie

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/480,900, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on June 24, 2003 by Paul Gillespie.

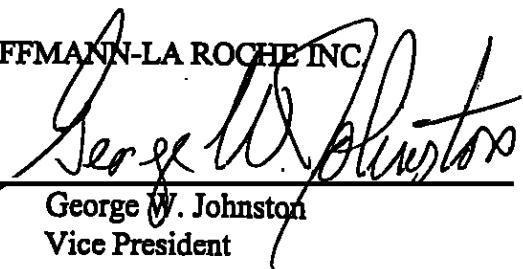
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

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

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

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: September 15, 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

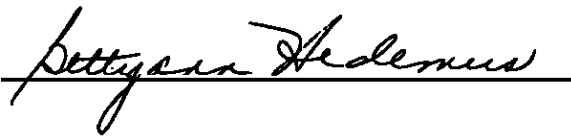
George W. Johnston
Vice President

-239

ACKNOWLEDGMENT

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

On September 15, 2003, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

APOSTILLA

(Convención de la Haya Octubre 1961)

1. PAÍS: *ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA*
2. EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
BETTYANN HEDEMUS
3. ACTUANDO EN CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO Y ESTAMPILLA DE: BETTYANN HEDEMUS,
NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA TREINTA Y UNO (31) DE AGOSTO, DE 2004
7. POR JOHN E. McCORMAC, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NÚMERO: A 206922
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

N. del T.: hay un sello dorado, en relieve: "The State of New Jersey"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

241

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

334847
Elbar Espand

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 16 P 12:51

ms

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, con sede comercial principal en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a,

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza,

todos sus derechos, títulos e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serie No. 60/569.356, registrada el 7 de Mayo de 2004, intitulada:

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENCARBOXILICOS COMO ACTIVADORES DE LA
GLICOGENO SINTASA**

por Paul Gillespie y Jefferson Wright Tilley

así como para cualquier solicitud subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitudes subsiguientes las cuales reivindiquen como prioridad esta solicitud Serie No. 60/569.356; y con respecto de tal invención y de todas las solicitudes de patentes, nacionales y extranjeras, sobre la misma; el día 6 de Mayo de 2004, se ejecutó un traspaso de todos los derechos, títulos e interés en ella, a nivel mundial, por Paul Gillespie y Jefferson Wright Tilley, en favor del Cedente,


ILBARRA. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

La asignación presente es para, pero no se limita a los siguientes países y es por una estimable y valiosa contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Los Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de la Gente de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Africa del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente traspasa explícitamente al Cesionario el derecho para registrar las correspondientes solicitudes de patentes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patente EE.UU. asignadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente está de acuerdo en ejecutar cualquier asignación y escrituras adicionales, así como a realizar cualquier acto adicional necesario para permitir al Cesionario disfrutar los derechos plenos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 28 de Mayo de 2004

Por: Firma (illegible)

George W. Johnston, Vicepresidente.



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



RECONOCIMIENTO

239

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El día 28 de Mayo de 2004, compareció personalmente ante mi, George W. Johnston, a quien reconozco cómo la persona que suscribió el anterior Traspaso, quien reconoció que formalizó el Traspaso anterior, en nombre y beneficio de Hoffmann-La Roche Inc., y que el está facultado para formalizar el anterior Traspaso y para transferir los derechos otorgados allí expuestos.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello de tinta y un sello seco en relieve: BETTYANN HEDEMUS,
Notario Público de New Jersey, La comisión expira 9/25/2007.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

239

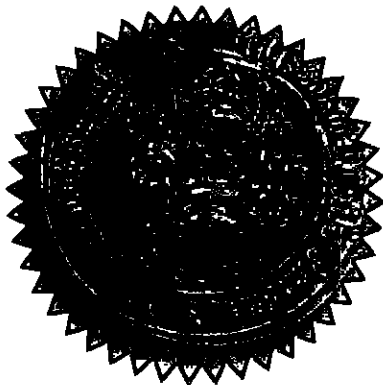
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 31ST DAY OF AUGUST 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A206922
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

ASSIGNMENT

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

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

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/569,356, filed on May 7, 2004, entitled

BIARYLOXYMETEYLENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE ACTIVATORS

by Paul Gillespie and Jefferson Wright Tilley

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/569,356, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on May 6, 2004 by Paul Gillespie and Jefferson Wright Tilley.

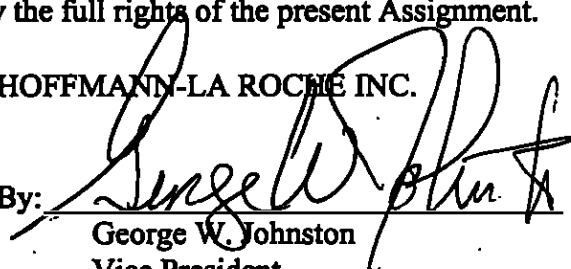
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

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

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

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: May 28, 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

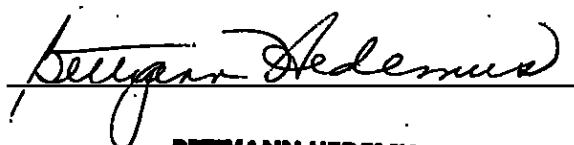
George W. Johnston
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

242

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

On May 28, 2004, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

55386

242

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 58
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

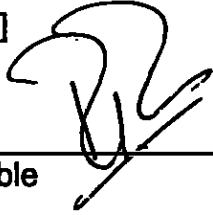
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000781 A1

(51) International Patent Classification: C07C 65/05,
C07D 307/68, 333/40, 213/79, 277/56, 405/06, A61P 5/48

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006611

(22) International Filing Date: 18 June 2004 (18.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/480,900 24 June 2003 (24.06.2003) US
60/482,147 24 June 2003 (24.06.2003) US
60/569,356 7 May 2004 (07.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHU, Chang,
An [CN/US]; 14 Autumn Drive, Mine Hill, NJ 07803
(US). GILLESPIE, Paul [GB/US]; 739 Tamaques Way,
Westfield, NJ 07090 (US). TILLEY, Jefferson, Wright
[US/US]; 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006
(US).

(74) Agent: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

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

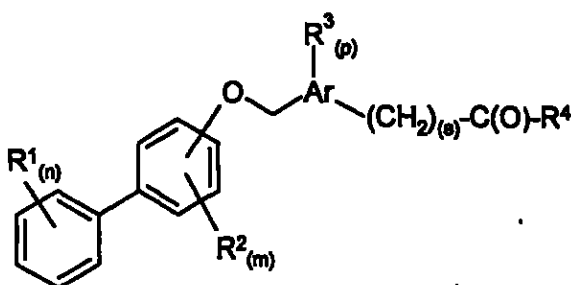
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published:

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

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

(54) Title: BIARYLOXYMETHYLARENE-CARBOXYLIC ACIDS



(57) Abstract: The present invention relates to
compounds of formula (1) wherein R¹, R², R³,
R⁴, m, n, p and s are as defined in the descrip-
tion and claims, and pharmaceutically acceptable
salts thereof and to pharmaceutical compositions
thereof. The compounds are useful for the treat-
ment and/or prophylaxis of diseases that are as-
sociated with the activation of the glycogen syn-
thase enzyme, such as diabetes.

WO 2005/000781 A1

245

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 250-

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 128644
	Solicitud internacional	PCT/EP2004/006611
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2004
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	246
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 MAR. 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal