Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

(21) **EXPEDIENTE No** 06-10707

(54) **TÍTULO** ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

(51) **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 487/04, 473/00, 498/04 471/04, 215/22, A61P 43/519, 31/52, 31/4375, 31/47, A61P 3/00, 3/10

(71) **SOLICITANTE** ARGENIA PHARMACEUTICALS, INC

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(74) **APODERADO** ALICIA LONDOÑO HENAO
C.C. TP 53 215

(22) **BOGOTÁ, D C,** 3 FEB 2006

FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 71
Fecha (AMD): 2006-02-09 17:07:22
Tramite : 411 PCT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2600 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-02-2006

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: JONES, Robert, M.; SEMPLE, Graeme; XIONG, Yifeng; SHIN, Young-Jun; REN, Albert, S.; CALDERON, Imelda; FIORAVANTI, Beatriz; CHOI, Jin, Sun, Karoline y SAGE, Carlton, R. Dirección: 10937 Corte Luz del Sol, San Diego, CA 92130; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130; 11051 Iceskate Place, San Diego, CA 92126; 4266 Corte de Sausalito, Los Angeles, CA 92130; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131; 60 west Stone Loop, N° 327, Tucson, Arizona 85704; 9926 Scripps Westview Way, N° 251, San Diego, CA 92131 y 1232 Greenlake Drive, Cardiff-by-the-Sea, CA 92007. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 Fecha: 13/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/007658 A3 Fecha: 27/01/05

⑥ Título (54) "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, 473/00, 498/04, 471/04, 215/22, A61K 31/519, 31/551, 31/4375, 31/47, A61P 3/00, 3/10

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

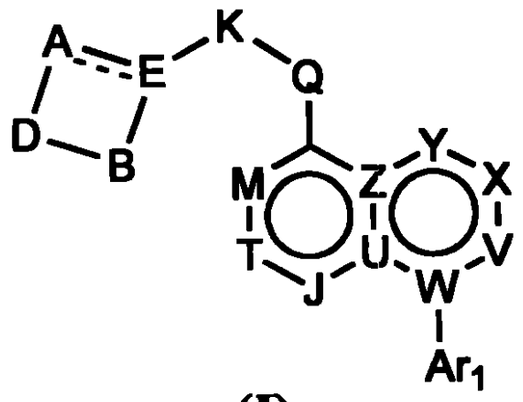
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	14/07/03	60/487,443
US	10/10/03	60/510,644

⑨ Comprobante de Pago No. 06-2,859 **Fecha:** Enero 13 de 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del reporte 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.
- [x] 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.
- [x] Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documentos de notificación de registro de cambio de dirección de inventores con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y listado de secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06810/01 00000000 Folios: 31
Fecha (AMD): 2006-02-03 17:07:22
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2060 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,859
FECHA : ENERO 13 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA \ CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045859	13/01/2006	2,677,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5030S-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

VR: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

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 está 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

3

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-22-617
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual), (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 9 de septiembre de 2004, ante mi, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W Spector
[X] a quien conozco personalmente – O – [ ] me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mi que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5

Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----------SECCION OPCIONAL ----------

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
Poder NUMERO DE PAGINAS 2
FECHA DEL DOCUMENTO
9 de septiembre de 2004
SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma

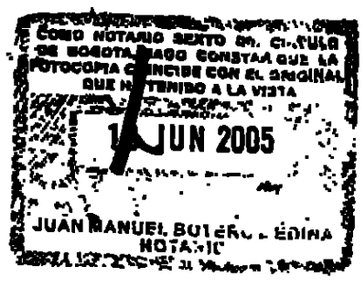
----------SECCION OPCIONAL ----------

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo
☒ Funcionario(s) Corporativo
Vicepresidente Asesor General & Secretario
Cargo(s).
☐ Socio(s) ☐ Limitado
☐ General
☐ Apoderado
☐ Fiduciario
☐ Guardián/Conservador
☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:



5

6

Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Kevin Shelley
    Secretario de Estado
    POR: (firma: ilegible)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA (FOTO) COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
NOTARIO

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
5. en Dover, Delaware 6. el día 10 de noviembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0239565
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado
   Secretario de Estado

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 3177
ANEXA PAGUBAR DE TAMAYO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
288119
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NOV 23 12:44
OFICINA DE LEGALIZACIONES
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL POTES MEDINA
NOTARIO

Delaware

El Primer Estado Página 1

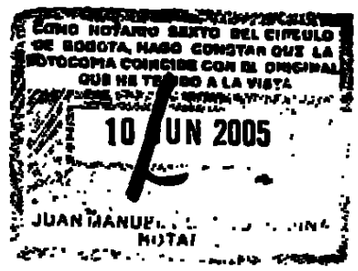
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04



5

9

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO DE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el 26 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.

2. Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3. El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa aquí se establece y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

9

El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones. Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

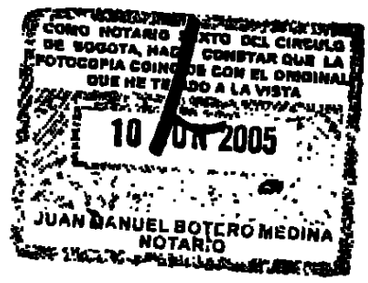
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de $.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de $0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

ARTICULO V.



La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
ALVARO MEDINA OCAMPO
NOTARIO

12

ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL HOYOS MEDINA
NOTARIO

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicional de los poderes de la

Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito sin asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. CERTIFICO QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL Y EXACTA QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta

15

debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Jack Lief
Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este dia 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN [illegible] MEDINA
NOTARIO

45

16

Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc. Organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

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 apoderados 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, decidir, 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
2 1 9 1 4

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
A Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United State of America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

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 instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, 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 decide, 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 [illegible] for protocolization of this document and [illegible] of attorney by any one of them conferred [illegible] before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SEP. 2

10 JUN 2005

JUAN MANUEL POTES MEDINA
NOTARIO

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

16

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT No. 5193

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 (DATE) before me, Cynthia Marie McClure Notary Public (NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC")

personally appeared Steven W. Spector (NAME(S) OF SIGNER(S))

☒ personally known to me - OR - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474999
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2008

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☐ INDIVIDUAL
☒ CORPORATE OFFICER(S) Vice President General Counsel & Secretary (TITLE(S))
☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER

10 JUN 2005

SIGNER IS REPRESENTING:
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

OPTIONAL SECTION

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:

Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney
NUMBER OF PAGES 2 DATE OF DOCUMENT September 9, 2004
SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 8236 Remmet Ave., P.O. Box 7184 • Canoga Park, CA 91309-7184

18

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció
. a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de , Condado de , Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América; 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 ,
Estado de , con fecha ,
y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado 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)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 200 ,
personally
came
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
of
, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of ,United States of America, domiciled at the City of
County of , State of
United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; 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 , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
FIRMA

16

19

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

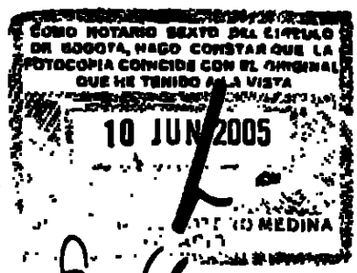
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*



KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

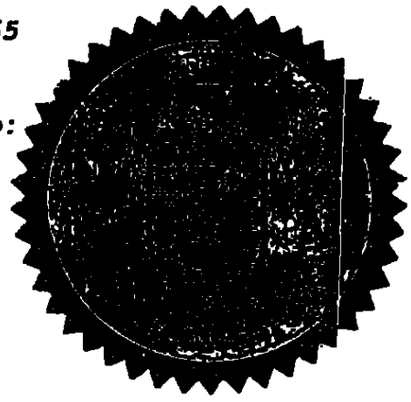
5. *at Dover, Delaware*

6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

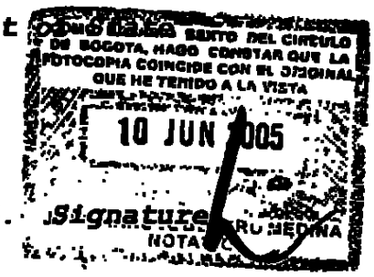
7. *by Secretary of State, Delaware Department*

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*



Harriet Smith Windsor

Secretary of State

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-10-04

22

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 – 2742268

FIFTH AMENDED AND RESTATED

CERTIFICATE OF INCORPORATION OF

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE I:

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

ARTICLE II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

COMO NOTARIO SEXTO [illegible] TULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of

23

Delaware.

ARTICLE IV. -

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of $.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of $.0001 per share.

B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE LA FOTOCOPIA CONSTA EN UNA HOJA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

28

costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.

CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

25

B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

ARTICLE VIII

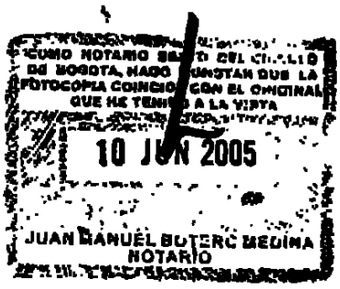
No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: _____
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer



25

RETIRO FOLIOS 27 Y 28 PARA PUBLICACIÓN./
RETIRO FOLIOS 29 Y 30 PARA TARJETERO./

[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

76

Item	Expediente No	06-010701 No de unidades	No de Folio √
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X.	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ARTE FINAL

27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 71.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/022417	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 13/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 14/07/2003
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 20 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☒ Falta unidad de invención (Ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos para ser publicada con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

34

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

78

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

82

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. reivindicaciones: 1(parte), 2-4, 5(parte)-36(parte), 37-38, 39(parte)-41(parte), 42-43, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo pirazol'3,4-d!pirimidina

   ---

2. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 44-45, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo purina

   ---

3. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 46-47, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo triazol'4,5-d!pirimidina

   ---

4. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 48-49, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo isoxazol'4,5-d!pirimidina

   ---

5. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 50, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo 1,7-naftiridina

   ---

6. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 51, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo quinolina

   ---

7. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 52, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo pirido'3,4-d!pirimidina

   ---

8. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 53, 56(parte)-116(parte)

   Compuestos que tienen una estructura núcleo pirazol'1,5a!pirimidina

   ---

9. reivindicaciones: 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 54-55, 56(parte)-116(parte)

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Compuestos que tienen una estructura núcleo pirazol'4,3-d!pirimidina

—

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D487/04 C07D473/00 C07D498/04 C07D471/04 C07D215/22 A61K31/519 A61K31/52 A61K31/4375 A61K31/47 A61P3/00 A61P3/10

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P

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-Internacional, WPI Dato, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 552 192 B1 (HANUS JAN Y COL) 22 de Abril de 2003 (2003-04-22) columna 1, línea 45 - columna 3, línea 26 columna 19, líneas 14, 47 columna 20, línea 7 - línea 8 reivindicaciones 1-30	1-45, 53, 56-116
X	EP 1 097 709 A (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo de 2001 (2001-05-09) resumen; reivindicaciones 1-25 párrafo '0020! - párrafo '0022! párrafo '0025! - párrafo '0077!	1-16

-/-

☒ 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	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
20 de Abril de 2005	09.05.2005

Nombre y dirección de correo de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Papathoma, S

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 de Septiembre de 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero de 2000 (2000-02-08) (Páginas 3, 5 y 8 de la solicitud de patente que revelan fórmulas relevantes para la materia objeto de las reivindicaciones 1-116) resumen	1, 5, 6, 8-36, 56-116
X	EP 1 040 831 A (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre de 2000 (2000-10-04) reivindicaciones 1-10	1-47, 53, 56-116
X	US 4 139 705 A (DUNBAR JOSEPH E Y COL) 13 de Febrero de 1979 (1979-02-13) reivindicación 1; ejemplos 1, 2	1-43, 56-116
X	WO 94/13677 A (PFIZER; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 de Junio de 1994 (1994-06-23) página 20, línea 20 página 21, línea 25 página 22, línea 23 reivindicaciones 1-12	1-43, 56-116
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 de Mayo de 2003 (2003-05-09), XP002311323 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2417080 resumen	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 de Mayo de 2003 (2003-05-09), XP002311324 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2416398 resumen	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 de Mayo de 2003 (2003-05-09), XP002311325 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2415906 resumen	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 de Mayo de 2003 (2003-05-09), XP002311326 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2415108 resumen	1-43

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 25 de Abril de 2003 (2003-04-25), XP002311327 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2246300 resumen	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 25 de Abril de 2003 (2003-04-25), XP002311328 recuperado de CHEMCATS no. de acceso 2003: 2246299 resumen	1-43
X	US 6 506 762 B1 (HORVATH RAYMOND F Y COL) 14 de Enero de 2003 (2003-01-14) resumen; reivindicaciones 1-26, 30-97 ejemplos 3-11, 13; tablas 2-10, 12-14	1-116
X	US 4 189 579 A (BEGIN, LOUIS E Y COL) 19 de Febrero de 1980 (1980-02-19)	1-45, 56-116
X	ejemplos 1, 2	1-45, 56-116
X	reivindicaciones 1, 2	1, 5, 7, 12-29, 31-33, 39, 44, 45, 56-116
X	THOMPSON R D Y COL: "ADENINAS N6,9-DISUSTITUIDAS: ANTAGONISTAS SELECTIVOS, POTENTES EN EL RECEPTOR DE ADENOSINA A" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 9, 1991, páginas 2877-2882, XP002048672 ISSN: 0022-2623 página 2878 - página 2879; figura I; ejemplo 30; tablas I, II	1, 5, 8, 11, 13-17, 28, 29, 31-33, 39, 44, 45, 56-116
A	PRESS, JEFFERY B. Y COL: "Síntesis y relación estructura-actividad de derivados de purina 6-sustituidos como inótropos positivos selectivos novedosos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466 ejemplos 5a, 5b, 5c página 4512; ejemplos 27; tablas I, II	1, 5-12, 14-19 28, 29, 31-33, 39, 44, 45, 56

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 de Abril de 2003 (2003-04-24) página 37 - página 38; reivindicaciones 1-17; tabla II	1, 5, 8, 11, 13-17, 28, 29, 31-33, 39, 44, 45, 56-116
P, X	WO 2004/000843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 de Diciembre de 2003 (2003-12-31) página 12; ejemplo 3 página 4, línea 4; reivindicaciones 1-3, 6, 7	1, 5, 8, 11, 12, 14-19, 28, 29, 31-33, 44, 45, 56
X	WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUIPING; HESS, HANS-JUERGEN,) 12 de Diciembre de 2002 (2002-12-12) resumen; reivindicaciones 1-75; ejemplos 4-9 ejemplos 4f, 4g, 5b, 6a, 6b	1, 5, 8, 11, 13-17, 28, 29, 31-33, 39, 44, 45, 56-116
X	US 6 107 301 A (ALDRICH Y COL) 22 de Agosto de 2000 (2000-08-22) columna 5, línea 55 - columna 23, línea 23; ejemplos 101-104, 154, 191, 201-203, 269 reivindicación 1; tablas 9, 9a, 15-18 ejemplos 348, 517, 524, 527, 531, 538, 541, 545, 552, 555, 559, 566 ejemplos 569, 574, 584, 592, 626, 637-640, 663, 676, 689, 697, 713 ejemplos 721, 804, 860, 1120, 1133-1141 -/-	1, 5, 8-10, 12, 14-17, 28, 29, 31-33, 39, 44-47, 56-116

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BAINDUR, NAND Y COL: "Síntesis Solución-Fase de una Librería de 3H-'1,2,3!triazol'4,5-d!pirimidinas 3,5,7-Trisustituidos" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY. 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467 página 654; figuras 2, 3a ejemplos 12, 20, 28, 36, 52, 60, 68, 76 página 658; ejemplos 9d, 9l	1, 5, 8, 11, 13-17, 28, 29, 31-33, 46, 47, 56-116
X	ESCHER, ANDRE Y COL: "Triazol'4,5-d!pirimidinas ciclopentilamina sustituidas: implicaciones para el enlace al receptor de adenosina" TETRAHEDRON LETTERS, 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468 el documento completo compuesto 2	1, 5, 8, 11, 13-16, 28, 29, 31-33, 46, 47, 56-116
X	CHORVAT R J Y COL: "SÍNTESIS, AFINIDAD DE ENLACE DEL RECEPTOR DEL FACTOR QUE LIBERA CORTICOTROPINA Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE TRIAZOL-, IMIDAZO- Y PIRROLPIRIMIDINAS Y -PIRIDINAS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 de Marzo de 1999 (1999-03-11), páginas 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623 resumen; ejemplos 4m, 4s; tabla 1 figuras 1-3; tablas 2, 3	1, 5, 8, 11-16, 28, 29, 31-33, 44-47, 56-116
X	BETTI LAURA Y COL: "3-aralquil-7-(amino-sustituido)-1,2,3-triazol(4,5-d)pirimidinas novedosas con alta afinidad hacia los receptores A1 de adenosina" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 5, 26 de Febrero de 1998 (1998-02-26), páginas 668-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623 resumen; figura 1; ejemplos 4a, 5a, 6a, 7a; tabla 1 página 671; ejemplos 4a, 5a, 6a, 7a	1, 5, 8, 11-16, 28, 29, 31-33, 46, 47, 56-116

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 de Marzo de 2000 (2000-03-02) resumen; reivindicaciones 1-5; figura 1; tabla 1	1, 5, 8-11, 13-16, 28, 29, 31-33, 48, 49, 56-116
A	DESIMONI, GIOVANNI Y COL: "Isoxazol'4,5-d:pirimidinas de los tipos isoxazol polinucleares I" TETRAHEDRON, 23(2), 675-80 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470 página 676; ejemplos IVb, IVg, Ivh página 679; ejemplos IVb, IVg, Ivh	1, 6-19, 28, 29, 31-33, 46, 47, 56-116
X	WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo de 1998 (1998-03-05) *el documento completo*	1-49, 53-116
A	US 5 952 504 A (YOO Y COL) 14 de Septiembre de 1999 (1999-09-14) resumen; reivindicaciones 1-8; ejemplos 1-59; tabla 1	1, 6-19, 28, 29, 31-33, 50, 56-116
A	HERSPERGER R Y COL: "Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas con Pd para la Síntesis de 1,7-Naftiridinas 6,8disustituidas: Una Clase Novedosa de Inhibidores Tipo 4D de Fosfodiesterasa Potentes y Selectivos" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, páginas 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623 resumen; figura 1; ejemplos 4a, 5a, 5b, 5c, 6-13, 15; tabla 1 página 679 - página 680; ejemplos 4a, 5a, 5b, 5c, 6-13, 15	1, 5-29, 31-33, 50, 56-116
X	WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo de 1998 (1998-03-05) resumen página 6 - página 7 página 11 - página 14 reivindicaciones 1-41; ejemplos 1-20	1, 5-29, 31-33, 50-52, 56-116
X	reivindicación 40; ejemplo 10 -/-	1, 5-29, 31-33, 51, 56-116

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J Y COL) 26 de Febrero de 2002 (2002-02-26) el documento completo	1, 5, 8-12, 14-16, 28, 29, 31-33, 50-52, 56-116
X	ejemplo II; tabla 1	1, 5, 8-12, 14-16, 28, 29, 31-33, 51, 56-116
X	WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES); 29 de Octubre de 1998 (1998-10-29) el documento completo	1, 5, 8-12, 14-16, 28, 29, 31-33, 50-52, 56-116
X	reivindicaciones 5, 6, 8, 9, 13; tablas F1, F2, F3	1, 5, 8-12, 14-16, 28, 29, 31-33, 51, 56-116
X	US 4 343 804 A (MUNSON, JR. Y COL) 10 de Agosto de 1982 (1982-08-10) resumen; reivindicaciones 1-104; tabla 1	1, 5-29, 31-33, 51, 56-116
A	REWCASTLE G W Y COL: "INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA. 10. LAS 4-Ú(3-BROMOFENIL)AMINO PIRIDOÚD-PIRIMIDINAS SON INHIBIDORES POTENTES DEL SITIO DE ENLACE ATP DE LA FUNCIÓN TETIROSINA QUINASA DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 9, 26 de Abril de 1996 (1996-04-26), páginas 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623 ejemplos 6a , 7a-7i, 13f; tabla 1	1, 5-29, 31-33, 52, 56-116

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
E	EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 de Noviembre de 2004 (2004-11-10) resumen; reivindicaciones 1-15; tablas 1-6	1, 5, 8, 11, 13-29, 31-33, 53, 56-116
X	HECHT, SIDNEY M. Y COL: "Activación de citocininas" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471 resumen; ejemplo 19	1, 5, 8, 11, 13-17, 28, 29, 31-33, 53, 56-116
X	ZHANG, HAN CHENG Y COL: "Preparación de glicales 1-(tri-n-butilestañil)furanoides y su uso en reacciones de acoplamiento mediadas con paladio" TETRAHEDRON LETTERS, 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1993, XP002325472 ejemplo 2d	1, 5, 6, 13-17, 28, 30, 53, 56,
X	US 6 060 478 A (GILLIGAN Y COL) 9 de Mayo de 2000 (2000-05-09) resumen; reivindicaciones 1-28; tablas 2, 4, 8 ejemplos 2349, 2363, 2377, 2391, 2405, 2419, 2433, 2447 ejemplos 2461, 2475, 2489, 2503, 2517, 2531, 2545	1, 5, 8, 11-18, 28, 29, 31-33, 54-116,
X	WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril de 2001 (2001-04-05) resumen; reivindicaciones 1-52; tabla 1 página 72; ejemplo 522	1, 5, 8-19, 28, 29, 31-33, 54-116
X	WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril de 2001 (2001-04-05) resumen; reivindicaciones 1-68; ejemplos 29, 552, 53, 55, 71, 81; tabla 1	1, 5, 8-19, 28, 29, 31-33, 54-116

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 de Agosto de 1997 (1997-08-14) resumen; reivindicaciones 1-13; tablas 3-5	1, 5, 8-19, 28-36, 54-116
X	JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 de Marzo de 1986 (1986-03-24) resumen; tablas 6, 12 ejemplos 90, 92; tabla 6	1, 5-19, 28, 29, 31-33, 54-116
X	MUELLER C E Y COL: "7-Deaza-2-feniladeninas: Relaciones Estructura-Actividad de Antagonistas del Receptor Selectivo A1 Potentes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1990, páginas 2822-2828, XP002229257 ISSN: 0022-2623 resumen; ejemplo 16; tabla 1 página 2840; ejemplo 16	1, 5, 8, 11, 13-18, 28, 29, 31, 33, 56-116
X	WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING; HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT, STEP) 14 de Octubre de 1999 (1999-10-14) resumen; reivindicaciones 1-9; ejemplos 5, 6f-6i	1, 5, 8, 11, 13-18, 28, 29, 31, 33, 56-116
X	WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 de Marzo de 2002 (2002-03-14) resumen páginas 6, 20, 28	1-116

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6552192 B1	22-04-2003	CZ 9900273 A3	16-08-2000
		AT 247115 T	15-08-2003
		AU 2276100 A	07-08-2000
		WO 0043394 A1	27-07-2000
		DE 60004475 D1	18-09-2003
		EP 1147108 A1	24-10-2001
		US 2003191086 A1	09-10-2003
EP 1097709 A	09-05-2001	AU 776724 B2	16-09-2004
		AU 6669500 A	03-05-2001
		CA 2325069 A1	29-04-2001
		EP 1097709 A2	09-05-2001
		HU 0004194 A2	28-12-2001
		NZ 507825 A	26-11-2004
		US 2003199527 A1	23-10-2003
		US 6589947 B1	08-07-2003
		ZA 200006008 A	26-04-2002
JP 2000038350 A	08-02-2000	NONE	
EP 1040831 A	04-10-2000	AU 761694 B2	05-06-2003
		AU 2263400 A	05-10-2000
		CA 2303577 A1	02-10-2000
		EP 1040831 A2	04-10-2000
		HU 0001358 A2	29-01-2001
		JP 2000302693 A	31-10-2000
		NZ 503703 A	25-02-2005
		US 6384039 B1	07-05-2002
		ZA 200001610 A	01-10-2001
US 4139705 A	13-02-1979	US 4189579 A	19-02-1980
		US 4169948 A	02-10-1979
WO 9413677 A	23-06-1994	AT 195738 T	15-09-2000
		AU 680226 B2	24-07-1997
		AU 5728194 A	04-07-1994
		BR 9307648 A	25-05-1999
		CA 2150709 A1	23-06-1994
		CN 1094048 A ,C	26-10-1994
		CZ 9501586 A3	15-11-1995
		DE 69329296 D1	28-09-2000
		DE 69329296 T2	28-12-2000
		DK 674642 T3	18-09-2000
		EG 20273 A	31-05-1998
		EP 0674642 A1	04-10-1995
		ES 2150482 T3	01-12-2000
		FI 935675 A	18-06-1994
		GR 3034507 T3	29-12-2000
		HU 70426 A2	30-10-1995
		IL 107944 A	06-12-2000
		JP 2862375 B2	03-03-1999
		JP 7509728 T	26-10-1995
		KR 167395 B1	15-01-1999
		KR 225720 B1	15-10-1999
		NO 952399 A	16-08-1995
		NZ 259114 A	24-03-1997
		PL 309359 A1	02-10-1995
		PT 674642 T	31-01-2001

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9413677 A		RU 2124016 C1	27-12-1998
		TW 444018 B	01-07-2001
		WO 9413677 A1	23-06-1994
		US 6218397 B1	17-04-2001
		ZA 9309405 A	15-06-1995
US 6506762 B1	14-01-2003	US 2003158197 A1	21-08-2003
		US 2004229870 A1	18-11-2004
		AU 7738000 A	30-04-2001
		BG 106508 A	28-02-2003
		CA 2379640 A1	05-04-2001
		CN 1377356 A	30-10-2002
		CZ 20021086 A3	16-10-2002
		EP 1224187 A2	24-07-2002
		HU 0202636 A2	28-12-2002
		JP 2003510327 T	18-03-2003
		NO 20021358 A	27-05-2002
		NZ 517575 A	30-04-2004
		PL 354784 A1	23-02-2004
		WO 0123389 A2	05-04-2001
		ZA 200202518 A	30-06-2003
US 4189579 A	19-02-1980	US 4139705 A	13-02-1979
		US 4169948 A	02-10-1979
WO 03032989 A	24-04-2003	CA 2462441 A1	24-04-2003
		EP 1438048 A1	21-07-2004
		JP 2005506350 T	03-03-2005
		WO 03032989 A1	24-04-2003
		US 2003162968 A1	28-08-2003
WO 2004000843 A	31-12-2003	AU 2003243096 A1	06-01-2004
		WO 2004000843 A1	31-12-2003
WO 02098878 A	12-12-2002	BR 0207302 A	10-02-2004
		CA 2438099 A1	12-12-2002
		CN 1501927 A	02-06-2004
		EP 1383767 A1	28-01-2004
		JP 2004528391 T	16-09-2004
		WO 02098878 A1	12-12-2002
		US 2003045533 A1	06-03-2003
		US 2004242598 A1	02-12-2004
US 6107301 A	22-08-2000	AU 692484 B2	11-06-1998
		AU 8012294 A	04-05-1995
		BR 9407799 A	06-05-1997
		CA 2174080 A1	20-04-1995
		CZ 9601014 A3	13-11-1996
		EP 0723533 A1	31-07-1996
		HR 940664 A1	31-12-1996
		HU 74464 A2	30-12-1996
		NO 961425 A	12-06-1996
		NZ 274978 A	27-04-1998
		PL 313973 A1	05-08-1996
		SK 47096 A3	01-10-1996
		US 6342503 B1	29-01-2002
		CN 1142817 A	12-02-1997
		FI 961599 A	07-06-1996

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6107301 A		JP 9504520 T	06-05-1997
		JP 3398152 B2	21-04-2003
		RU 2153494 C2	27-07-2000
		WO 9510506 A1	20-04-1995
		ZA 9407921 A	11-04-1996
WO 0011003 A	02-03-2000	AU 5777299 A	14-03-2000
		CA 2339188 A1	02-03-2000
		EP 1105394 A1	13-06-2001
		WO 0011003 A1	02-03-2000
		US 2003114451 A1	19-06-2003
		US 6294671 B1	25-09-2001
		US 2002013461 A1	31-01-2002
WO 9808847 A	05-03-1998	AP 762 A	13-09-1999
		AU 735401 B2	05-07-2001
		AU 3456197 A	19-03-1998
		BG 103189 A	30-09-1999
		BR 9711970 A	24-08-1999
		CA 2263566 A1	05-03-1998
		CN 1227554 A	01-09-1999
		CZ 9900681 A3	17-11-1999
		EA 2769 B1	29-08-2002
		EP 0923582 A1	23-06-1999
		HR 970454 A1	31-08-1998
		HU 9903965 A2	28-03-2000
		WO 9808847 A1	05-03-1998
		ID 18249 A	19-03-1998
		JP 2000502723 T	07-03-2000
		JP 3621706 B2	16-02-2005
		JP 2005047930 A	24-02-2005
		KR 2000035934 A	26-06-2000
		NO 990927 A	26-02-1999
		NZ 333302 A	25-08-2000
		OA 10977 A	02-11-2001
		PL 332040 A1	16-08-1999
		SK 23399 A3	14-08-2000
		TR 9900389 T2	21-06-2000
		TW 575573 B	11-02-2004
		US 2002151713 A1	17-10-2002
		US 2005009823 A1	13-01-2005
		ZA 9707687 A	01-03-1999
US 5952504 A	14-09-1999	KR 169813 B1	15-01-1999
		CA 2209422 A1	30-01-1997
		CN 1179158 A ,C	15-04-1998
		EP 0843677 A1	27-05-1998
		JP 11500143 T	06-01-1999
		JP 3244276 B2	07-01-2002
		WO 9703074 A1	30-01-1997
WO 9808846 A	05-03-1998	AP 1164 A	30-06-2003
		AT 264327 T	15-04-2004
		AU 726771 B2	23-11-2000
		AU 3355797 A	19-03-1998
		BG 64316 B1	30-09-2004
		BG 103192 A	30-09-1999
		BR 9711262 A	17-08-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9808846 A		CA 2263913 A1	05-03-1998
		CN 1367169 A	04-09-2002
		CN 1228091 A ,C	08-09-1999
		CZ 9900677 A3	17-11-1999
		DE 69728676 D1	19-05-2004
		DE 69728676 T2	30-09-2004
		DK 925298 T3	09-08-2004
		EA 2607 B1	27-06-2002
		EP 0925298 A1	30-06-1999
		ES 2216157 T3	16-10-2004
		HK 1019597 A1	27-08-2004
		HR 970452 A1	31-08-1998
		WO 9808846 A1	05-03-1998
		ID 18189 A	12-03-1998
		JP 2000502722 T	07-03-2000
		KR 2000035898 A	26-06-2000
		NO 990892 A	25-02-1999
		NZ 333728 A	24-11-2000
		OA 10980 A	02-11-2001
		PL 331988 A1	16-08-1999
		PT 925298 T	30-07-2004
		SI 925298 T1	31-08-2004
		SK 22599 A3	11-07-2000
		TR 9900408 T2	21-05-1999
		TW 477787 B	01-03-2002
		US 2003114671 A1	19-06-2003
		ZA 9707652 A	26-02-1999
US 6350750 B1	26-02-2002	AU 9624198 A	29-03-1999
		CA 2270777 A1	18-03-1999
		WO 9912908 A1	18-03-1999
		EP 0966442 A1	29-12-1999
		JP 2001505226 T	17-04-2001
		NL 1010018 C2	10-03-1999
WO 9847874 A	29-10-1998	AT 250035 T	15-10-2003
		AU 7644698 A	13-11-1998
		CA 2272291 A1	29-10-1998
		DE 69818248 D1	23-10-2003
		DE 69818248 T2	17-06-2004
		DK 977737 T3	26-01-2004
		WO 9847874 A1	29-10-1998
		EP 0977737 A1	09-02-2000
		ES 2207834 T3	01-06-2004
		JP 2002501492 T	15-01-2002
		NZ 335822 A	25-05-2001
		PT 977737 T	27-02-2004
		TW 593280 B	21-06-2004
		US 2003119818 A1	26-06-2003
		US 6482836 B1	19-11-2002
		US 2004121998 A1	24-06-2004
		ZA 9803358 A	21-10-1999
US 4343804 A	10-08-1982	AR 230268 A1	01-03-1984
		AT 372373 B	26-09-1983
		AT 156480 A	15-02-1983
		AU 528388 B2	28-04-1983
		AU 5684880 A	02-10-1980

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4343804 A		BR 8001779 A	18-11-1980
		CA 1147338 A1	31-05-1983
		CA 1161757 A2	07-02-1984
		CH 644105 A5	13-07-1984
		CS 216527 B2	26-11-1982
		DE 3011490 A1	12-03-1981
		DK 128380 A ,B,	27-09-1980
		EG 15009 A	31-03-1985
		ES 8103048 A1	16-05-1981
		FI 800910 A ,B,	27-09-1980
		FR 2452485 A1	24-10-1980
		GB 2047244 A ,B	26-11-1980
		GR 68006 A1	26-10-1981
		HK 67983 A	23-12-1983
		IE 49577 B1	30-10-1985
		IL 59628 A	15-06-1983
		IN 151446 A1	23-04-1983
		IT 1133079 B	09-07-1986
		JP 2117663 A	02-05-1990
		MX 6264 E	19-02-1985
		NL 8001752 A	30-09-1980
		NO 800858 A ,B,	29-09-1980
		NZ 193252 A	27-04-1984
		PH 16416 A	29-09-1983
		PL 222993 A1	30-01-1981
		PT 71008 A ,B	01-04-1980
		SE 435837 B	22-10-1984
		SE 8002292 A	27-09-1980
		SG 33683 G	29-03-1985
		YU 84480 A1	31-10-1983
		BE 882414 A1	16-07-1980
		HU 184253 B	30-07-1984
		JP 1605119 C	13-05-1991
		JP 2027329 B	15-06-1990
		JP 55147222 A	17-11-1980
		KR 8400768 B1	08-06-1984
		ZA 8001526 A	26-08-1981
EP 1475094 A	10-11-2004	EP 1475094 A1	10-11-2004
		WO 2004098608 A1	18-11-2004
US 6060478 A	09-05-2000	US 6124289 A	26-09-2000
		AT 264860 T	15-05-2004
		AU 748818 B2	13-06-2002
		AU 2478799 A	16-08-1999
		BR 9908206 A	05-12-2000
		CA 2314613 A1	05-08-1999
		CN 1289335 A ,C	28-03-2001
		CN 1542010 A	03-11-2004
		DE 69916578 D1	27-05-2004
		DE 69916578 T2	31-03-2005
		DK 1049699 T3	05-07-2004
		EP 1344779 A1	17-09-2003
		EP 1049699 A1	08-11-2000
		ES 2218991 T3	16-11-2004
		JP 2002501922 T	22-01-2002
		NZ 505079 A	29-08-2003
		NZ 524842 A	31-10-2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6060478 A		PL 342183 A1	21-05-2001
		PT 1049699 T	31-08-2004
		SI 1049699 T1	31-10-2004
		TW 520372 B	11-02-2003
		WO 9938868 A1	05-08-1999
		BR 9710544 A	17-08-1999
		CA 2259583 A1	29-01-1998
		CN 1327793 A	26-12-2001
		CN 1388126 A	01-01-2003
		CN 1225637 A ,C	11-08-1999
		CZ 9900184 A3	17-11-1999
		EA 4403 B1	29-04-2004
		EE 9900019 A	16-08-1999
		HR 970413 A1	31-10-1998
		JP 2002513382 T	08-05-2002
		NO 990264 A	10-03-1999
		NZ 333777 A	28-07-2000
		PL 331523 A1	19-07-1999
		SI 9720045 A	31-10-1999
		SK 9799 A3	01-04-2005
		US 6313124 B1	06-11-2001
		US 6136809 A	24-10-2000
		US 6191131 B1	20-02-2001
		US 6358950 B1	19-03-2002
		AU 747708 B2	23-05-2002
		AU 3894297 A	10-02-1998
		EP 0915880 A1	19-05-1999
		HU 0102187 A2	28-11-2001
		LT 99008 A ,B	27-03-2000
		LV 12292 A ,B	20-06-1999
WO 0123387 A	05-04-2001	AU 7738100 A	30-04-2001
		BG 106506 A	29-12-2002
		CA 2379585 A1	05-04-2001
		CN 1377354 A	30-10-2002
		CZ 20021067 A3	13-11-2002
		EP 1218379 A2	03-07-2002
		HU 0202678 A2	28-12-2002
		JP 2003510325 T	18-03-2003
		NO 20021356 A	23-05-2002
		PL 354675 A1	09-02-2004
		WO 0123387 A2	05-04-2001
		US 2003069246 A1	10-04-2003
		US 6372743 B1	16-04-2002
		ZA 200202519 A	28-11-2003
WO 0123388 A	05-04-2001	AU 7737900 A	30-04-2001
		BG 106507 A	29-12-2002
		CA 2379633 A1	05-04-2001
		CN 1377355 A	30-10-2002
		CZ 20021089 A3	13-11-2002
		EP 1218381 A2	03-07-2002
		HU 0203131 A2	28-01-2003
		JP 2003510326 T	18-03-2003
		NO 20021357 A	23-05-2002
		PL 354982 A1	22-03-2004
		WO 0123388 A2	05-04-2001
		US 6476038 B1	05-11-2002

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0123388 A		ZA 200202517 A	28-03-2003
WO 9729109 A	14-08-1997	AU 713673 B2	09-12-1999
		AU 1599197 A	28-08-1997
		BG 102349 A	26-02-1999
		BR 9707391 A	20-07-1999
		CA 2233285 A1	14-08-1997
		CN 1205009 A	13-01-1999
		CZ 9802445 A3	14-10-1998
		DE 880523 T1	04-07-2002
		EA 980394 A1	29-10-1998
		EE 9800124 A	15-10-1998
		WO 9729109 A1	14-08-1997
		EP 0880523 A1	02-12-1998
		ES 2168237 T1	16-06-2002
		HU 9900575 A2	28-06-1999
		ID 15905 A	14-08-1997
		JP 3356291 B2	16-12-2002
		JP 2000503661 T	28-03-2000
		JP 2002121194 A	23-04-2002
		NO 981357 A	03-08-1998
		NZ 330119 A	28-02-2000
		PL 327284 A1	07-12-1998
		SK 106398 A3	02-12-1998
		TR 9800792 T2	21-07-1998
		TW 449599 B	11-08-2001
		US 2003125341 A1	03-07-2003
		US 2004127483 A1	01-07-2004
		ZA 9700989 A	06-08-1998
JP 61057587 A	24-03-1986	NONE	
WO 9951599 A	14-10-1999	AU 3378799 A	25-10-1999
		CA 2326383 A1	14-10-1999
		EP 1068206 A1	17-01-2001
		JP 2002510687 T	09-04-2002
		WO 9951599 A1	14-10-1999
		US 6310063 B1	30-10-2001
		US 6436932 B1	20-08-2002
WO 0219975 A	14-03-2002	AU 8441701 A	22-03-2002
		WO 0219975 A1	14-03-2002

47

MPSICAG

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
COZEN O'CONNOR
Attn. Goddard, Christine A.
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED
COZEN IP DEPT
MAY 11 2005

Date of mailing (day/month/year)	09. 05. 2005
Applicant's or agent's file reference: 71.WO1(052174) DUE DATE 7-9-05 MAX DATE 8-9-06 DOCKETED BY 8-9-05 A-7	FOR FURTHER ACTION: See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2004/022417	International filing date (day/month/year): 13/07/2004
Applicant: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.	

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

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

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

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

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
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	COPY SENT TO CLIENT Stefan Brell

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

57

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

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

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

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

49

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

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

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

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

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

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

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

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

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

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

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

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

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

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

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

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

BNSDOCID: <0___ISA220NOENP4_I_>

52

50

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
71.WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2004/022417	13/07/2004	14/07/2003
Applicant		
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 20 sheets.

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

1. ***Basis of the report***
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [X] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract.

54

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/022417

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/022417

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1(part), 2-4, 5(part)-36(part), 37-38, 39(part)-41(part), 42-43, 56(part)-116(part)

Compounds having a pyrazolo'3,4-d!pyrimidine core structure

---

2. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 44-45, 56(part)-116(part)

Compounds having a purin core structure

---

3. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 46-47, 56(part)-116(part)

Compounds having a triazolo'4,5-d!pyrimidine core structure

---

4. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 48-49, 56(part)-116(part)

compounds having a isoxazolo'4,5-d!pyrimidine core structure

---

5. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 50, 56(part)-116(part)

Compounds having a 1,7-naphthyridine core structure

---

6. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 51, 56(part)-116(part)

Compounds having a quinoline core structure

---

7. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 52, 56(part)-116(part)

Compounds having a pyrido'3,4-d!pyrimidine core structure

---

8. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 53, 56(part)-116(part)

Compounds having a pyrazolo'1,5-a!pyrimidine core structure

---

9. claims: 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 54-55, 56(part)-116(part)

International Application No. PCT/US2004 /022417

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds having a pyrazolo'4,3-d!pyrimidine core structure

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/US2004/022417

54

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 C07D473/00 C07D498/04 C07D471/04 C07D215/22
A61K31/519 A61K31/52 A61K31/4375 A61K31/47 A61P3/00
A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 552 192 B1 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) column 1, line 45 - column 3, line 26 column 19, lines 14,47 column 20, line 7 - line 8 claims 1-30	1-45,53, 56-116
X	EP 1 097 709 A (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09) abstract; claims 1-25 paragraph '0020! - paragraph '0022! paragraph '0025! - paragraph '0077!	1-116

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
20 April 2005	09. 05. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Papathoma, S

14

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

58

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08) (Pages 3, 5 and 8 of the patent application disclose relevant formulae for the subject matter of claims 1-116) abstract	1,5,6, 8-36, 56-116
X	EP 1 040 831 A (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04) claims 1-10	1-47,53, 56-116
X	US 4 139 705 A (DUNBAR JOSEPH E ET AL) 13 February 1979 (1979-02-13) claim 1; examples 1,2	1-43, 56-116
X	WO 94/13677 A (PFIZER ; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 June 1994 (1994-06-23) page 20, line 20 page 21, line 25 page 22, line 23 claims 1-12	1-43, 56-116
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311323 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2417080 abstract	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311324 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2416398 abstract	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311325 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415906 abstract	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311326 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415108 abstract	1-43

-/—

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311327 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246300 abstract	1-43
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311328 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246299 abstract	1-43
X	US 6 506 762 B1 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14) abstract; claims 1-26,30-97 examples 3-11,13; tables 2-10,12-14	1-116
X	US 4 189 579 A (BEGIN, LOUIS E ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19)	1-45, 56-116
X	examples 1,2	1-45, 56-116
X	claims 1,2	1,5,7, 12-29, 31-33, 39,44, 45, 56-116
X	THOMPSON R D ET AL: "N6,9-DISUBSITUTED ADENINES: POTENT, SELECTIVE ANTAGONISTS AT THE A, ADENOSINE RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 9, 1991, pages 2877-2882, XP002048672 ISSN: 0022-2623 page 2878 - page 2879; figure I; example 30; tables I,II	1,5,8, 11, 13-17, 28,29, 31-33, 39,44, 45, 56-116
A	PRESS, JEFFERY B. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 6-substituted purine derivatives as novel selective positive inotropes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466 examples 5a,5b,5c page 4512; example 27; tables I,II	1,5-12, 14-19, 28,29, 31-33, 39,44, 45,56

-/--

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 April 2003 (2003-04-24) page 37 - page 38; claims 1-17; table II	1,5,8, 11, 13-17, 28,29, 31-33, 39,44, 45, 56-116
P,X	WO 2004/000843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 December 2003 (2003-12-31) page 12; example 3 page 4, line 4; claims 1-3,6,7	1,5,8, 11,12, 14-19, 28,29, 31-33, 44,45,56
X	WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUIPING; HESS, HANS-JUERGEN,) 12 December 2002 (2002-12-12) abstract; claims 1-75; examples 4-9 examples 4f,4g,5b,6a,6b	1,5,8, 11, 13-17, 28,29, 31-33, 39,44, 45, 56-116
X	US 6 107 301 A (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22) column 5, line 55 - column 23, line 23; examples 101-104,154,191,201-203,269 claim 1; tables 9,9a,15-18 examples 348,517,524,527,531,538,541,545,552,555,559,566 examples 569,574,584,592,626,637-640,663,676,689,697,713 examples 721,804,860,1120,1133-1141 -/-	1,5, 8-10,12, 14-17, 28,29, 31-33, 39, 44-47, 56-116

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAINDUR, NAND ET AL: "Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-'1,2,3!triazolo'4,5-d!pyrimidines" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY , 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467 page 654; figures 2,3a examples 12,20,28,36,52,60,68,76 page 658; examples 9d,9l	1,5,8, 11, 13-17, 28,29, 31-33, 46,47, 56-116
X	ESCHER, ANDRE ET AL: "Cyclopentylamine substituted triazolo'4,5-d!pyrimidine: implications for binding to the adenosine receptor" TETRAHEDRON LETTERS , 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468 the whole document compound 2	1,5,8, 11, 13-16, 28,29, 31-33, 46,47, 56-116
X	CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 March 1999 (1999-03-11), pages 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623 abstract; examples 4m,4s; table 1 figures 1-3; tables 2,3	1,5,8, 11-16, 28,29, 31-33, 44-47, 56-116
X	BETTI LAURA ET AL: "Novel 3-aralkyl-7-(amino-substituted)-1,2,3-tria zolo(4,5-d)pyrimidines with high affinity toward A1 adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 5, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 668-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623 abstract; figure 1; examples 4a,5a,6a,7a; table 1 page 671; examples 4a,5a,6a,7a	1,5,8, 11-16, 28,29, 31-33, 46,47, 56-116

-/-

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 March 2000 (2000-03-02) abstract; claims 1-5; figure 1; table 1	1,5, 8-11, 13-16, 28,29, 31-33, 48,49, 56-116
A	DESIMONI, GIOVANNI ET AL: "Polynuclear isoxazole types. I. Isoxazolo'4,5-d!pyrimidines" TETRAHEDRON , 23(2), 675-80 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470 page 676; examples IVb,IVg,IVh page 679; examples IVb,IVg,IVh	1,6-19, 28,29, 31-33, 46,47, 56-116
X	WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document	1-49, 53-116
A	US 5 952 504 A (YOO ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) abstract; claims 1-8; examples 1-59; table 1	1,6-19, 28,29, 31-33, 50, 56-116
A	HERSPERGER R ET AL: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, pages 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623 abstract; figure 1; examples 4a,5a,5b,5c,6-13,15; table 1 page 679 - page 680; examples 4a,5a,5b,5c,6-13,15	1,5-29, 31-33, 50, 56-116
X	WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05) abstract page 6 - page 7 page 11 - page 14 claims 1-41; examples 1-20	1,5-29, 31-33, 50-52, 56-116
X	claim 40; example 10	1,5-29, 31-33, 51, 56-116

14 -/—

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26) the whole document	1,5, 8-12, 14-16, 28,29, 31-33, 50-52, 56-116
X	example II; table 1	1,5, 8-12, 14-16, 28,29, 31-33, 51, 56-116
X	WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES;) 29 October 1998 (1998-10-29) the whole document	1,5, 8-12, 14-16, 28,29, 31-33, 50-52, 56-116
X	claims 5,6,8,9,13; tables F1,F2,F3	1,5, 8-12, 14-16, 28,29, 31-33, 51, 56-116
X	US 4 343 804 A (MUNSON, JR. ET AL) 10 August 1982 (1982-08-10) abstract; claims 1-104; table 1	1,5-29, 31-33, 51, 56-116
A	REWCASTLE G W ET AL: "TYROSINE KINASE INHIBITORS. 10. ISOMERIC 4-Ú(3-BROMOPHENYL)AMINO PYRIDOÚD-PYRIMIDINES ARE POTENT ATP BINDING SITE INHIBITORS OF THETYROSINE KINASE FUNCTION OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 9, 26 April 1996 (1996-04-26), pages 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623 examples 6a,7a-71,13f; table 1 -/—	1,5-29, 31-33, 52, 56-116

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 November 2004 (2004-11-10) abstract; claims 1-15; tables 1-6	1,5,8, 11, 13-29, 31-33, 53, 56-116
X	HECHT, SIDNEY M. ET AL: "Activation of cytokinins" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY , 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471 abstract; example 19	1,5,8, 11, 13-17, 28,29, 31-33, 53, 56-116
X	ZHANG, HAN CHENG ET AL: "Preparation of 1-(tri-n-butylstannyl) furanoid glycals and their use in palladium-mediated coupling reactions" TETRAHEDRON LETTERS , 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1993, XP002325472 example 2d	1,5,6, 13-17, 28,30, 53,56
X	US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 May 2000 (2000-05-09) abstract; claims 1-28; tables 2,4,8 examples 2349,2363,2377,2391,2405,2419,2433,2447 examples 2461,2475,2489,2503,2517,2531,2545	1,5,8, 11-18, 28,29, 31-33, 54-116
X	WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05) abstract; claims 1-52; table 1 page 72; example 522	1,5, 8-19,28, 29, 31-33, 54-116
X	WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05) abstract; claims 1-68; examples 29,552,53,55,71,81; table 1	1,5, 8-19,28, 29, 31-33, 54-116

-/—

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 August 1997 (1997-08-14) abstract; claims 1-13; tables 3-5	1,5, 8-19, 28-36, 54-116
X	JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 March 1986 (1986-03-24) abstract; tables 6,12 examples 90,92; table 6	1,5-19, 28,29, 31-33, 54-116
X	MUELLER C E ET AL: "7-Deaza-2-phenyladenines: Structure-Activity Relationships of Potent A1 Selective Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1990, pages 2822-2828, XP002229257 ISSN: 0022-2623 abstract; example 16; table I page 2840; example 16	1,5,8, 11, 13-18, 28,29, 31,33, 56-116
X	WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING; HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT, STEP) 14 October 1999 (1999-10-14) abstract; claims 1-9; examples 5,6f-61	1,5,8, 11, 13-18, 28,29, 31,33, 56-116
X	WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 March 2002 (2002-03-14) abstract pages 6,20,28	1-116

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/022417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6552192 B1	22-04-2003	CZ 9900273 A3	16-08-2000
		AT 247115 T	15-08-2003
		AU 2276100 A	07-08-2000
		WO 0043394 A1	27-07-2000
		DE 60004475 D1	18-09-2003
		EP 1147108 A1	24-10-2001
		US 2003191086 A1	09-10-2003
EP 1097709 A	09-05-2001	AU 776724 B2	16-09-2004
		AU 6669500 A	03-05-2001
		CA 2325069 A1	29-04-2001
		EP 1097709 A2	09-05-2001
		HU 0004194 A2	28-12-2001
		NZ 507825 A	26-11-2004
		US 2003199527 A1	23-10-2003
		US 6589947 B1	08-07-2003
		ZA 200006008 A	26-04-2002
JP 2000038350 A	08-02-2000	NONE	
EP 1040831 A	04-10-2000	AU 761694 B2	05-06-2003
		AU 2263400 A	05-10-2000
		CA 2303577 A1	02-10-2000
		EP 1040831 A2	04-10-2000
		HU 0001358 A2	29-01-2001
		JP 2000302693 A	31-10-2000
		NZ 503703 A	25-02-2005
		US 6384039 B1	07-05-2002
		ZA 200001610 A	01-10-2001
US 4139705 A	13-02-1979	US 4189579 A	19-02-1980
		US 4169948 A	02-10-1979
WO 9413677 A	23-06-1994	AT 195738 T	15-09-2000
		AU 680226 B2	24-07-1997
		AU 5728194 A	04-07-1994
		BR 9307648 A	25-05-1999
		CA 2150709 A1	23-06-1994
		CN 1094048 A ,C	26-10-1994
		CZ 9501586 A3	15-11-1995
		DE 69329296 D1	28-09-2000
		DE 69329296 T2	28-12-2000
		DK 674642 T3	18-09-2000
		EG 20273 A	31-05-1998
		EP 0674642 A1	04-10-1995
		ES 2150482 T3	01-12-2000
		FI 935675 A	18-06-1994
		GR 3034507 T3	29-12-2000
		HU 70426 A2	30-10-1995
		IL 107944 A	06-12-2000
		JP 2862375 B2	03-03-1999
		JP 7509728 T	26-10-1995
		KR 167395 B1	15-01-1999
		KR 225720 B1	15-10-1999
		NO 952399 A	16-08-1995
		NZ 259114 A	24-03-1997
		PL 309359 A1	02-10-1995
		PT 674642 T	31-01-2001

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9413677	A		RU	2124016 C1	27-12-1998
			TW	444018 B	01-07-2001
			WO	9413677 A1	23-06-1994
			US	6218397 B1	17-04-2001
			ZA	9309405 A	15-06-1995
US 6506762	B1	14-01-2003	US	2003158197 A1	21-08-2003
			US	2004229870 A1	18-11-2004
			AU	7738000 A	30-04-2001
			BG	106508 A	28-02-2003
			CA	2379640 A1	05-04-2001
			CN	1377356 A	30-10-2002
			CZ	20021086 A3	16-10-2002
			EP	1224187 A2	24-07-2002
			HU	0202636 A2	28-12-2002
			JP	2003510327 T	18-03-2003
			NO	20021358 A	27-05-2002
			NZ	517575 A	30-04-2004
			PL	354784 A1	23-02-2004
			WO	0123389 A2	05-04-2001
			ZA	200202518 A	30-06-2003
US 4189579	A	19-02-1980	US	4139705 A	13-02-1979
			US	4169948 A	02-10-1979
WO 03032989	A	24-04-2003	CA	2462441 A1	24-04-2003
			EP	1438048 A1	21-07-2004
			JP	2005506350 T	03-03-2005
			WO	03032989 A1	24-04-2003
			US	2003162968 A1	28-08-2003
WO 2004000843	A	31-12-2003	AU	2003243096 A1	06-01-2004
			WO	2004000843 A1	31-12-2003
WO 02098878	A	12-12-2002	BR	0207302 A	10-02-2004
			CA	2438099 A1	12-12-2002
			CN	1501927 A	02-06-2004
			EP	1383767 A1	28-01-2004
			JP	2004528391 T	16-09-2004
			WO	02098878 A1	12-12-2002
			US	2003045533 A1	06-03-2003
			US	2004242598 A1	02-12-2004
US 6107301	A	22-08-2000	AU	692484 B2	11-06-1998
			AU	8012294 A	04-05-1995
			BR	9407799 A	06-05-1997
			CA	2174080 A1	20-04-1995
			CZ	9601014 A3	13-11-1996
			EP	0723533 A1	31-07-1996
			HR	940664 A1	31-12-1996
			HU	74464 A2	30-12-1996
			NO	961425 A	12-06-1996
			NZ	274978 A	27-04-1998
			PL	313973 A1	05-08-1996
			SK	47096 A3	01-10-1996
			US	6342503 B1	29-01-2002
			CN	1142817 A	12-02-1997
			FI	961599 A	07-06-1996

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6107301	A		JP	9504520 T	06-05-1997
			JP	3398152 B2	21-04-2003
			RU	2153494 C2	27-07-2000
			WO	9510506 A1	20-04-1995
			ZA	9407921 A	11-04-1996
WO 0011003	A	02-03-2000	AU	5777299 A	14-03-2000
			CA	2339188 A1	02-03-2000
			EP	1105394 A1	13-06-2001
			WO	0011003 A1	02-03-2000
			US	2003114451 A1	19-06-2003
			US	6294671 B1	25-09-2001
			US	2002013461 A1	31-01-2002
WO 9808847	A	05-03-1998	AP	762 A	13-09-1999
			AU	735401 B2	05-07-2001
			AU	3456197 A	19-03-1998
			BG	103189 A	30-09-1999
			BR	9711970 A	24-08-1999
			CA	2263566 A1	05-03-1998
			CN	1227554 A	01-09-1999
			CZ	9900681 A3	17-11-1999
			EA	2769 B1	29-08-2002
			EP	0923582 A1	23-06-1999
			HR	970454 A1	31-08-1998
			HU	9903965 A2	28-03-2000
			WO	9808847 A1	05-03-1998
			ID	18249 A	19-03-1998
			JP	2000502723 T	07-03-2000
			JP	3621706 B2	16-02-2005
			JP	2005047930 A	24-02-2005
			KR	2000035934 A	26-06-2000
			NO	990927 A	26-02-1999
			NZ	333302 A	25-08-2000
			OA	10977 A	02-11-2001
			PL	332040 A1	16-08-1999
			SK	23399 A3	14-08-2000
			TR	9900389 T2	21-06-2000
			TW	575573 B	11-02-2004
			US	2002151713 A1	17-10-2002
			US	2005009823 A1	13-01-2005
			ZA	9707687 A	01-03-1999
US 5952504	A	14-09-1999	KR	169813 B1	15-01-1999
			CA	2209422 A1	30-01-1997
			CN	1179158 A ,C	15-04-1998
			EP	0843677 A1	27-05-1998
			JP	11500143 T	06-01-1999
			JP	3244276 B2	07-01-2002
			WO	9703074 A1	30-01-1997
WO 9808846	A	05-03-1998	AP	1164 A	30-06-2003
			AT	264327 T	15-04-2004
			AU	726771 B2	23-11-2000
			AU	3355797 A	19-03-1998
			BG	64316 B1	30-09-2004
			BG	103192 A	30-09-1999
			BR	9711262 A	17-08-1999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808846 A		CA 2263913 A1	05-03-1998
		CN 1367169 A	04-09-2002
		CN 1228091 A ,C	08-09-1999
		CZ 9900677 A3	17-11-1999
		DE 69728676 D1	19-05-2004
		DE 69728676 T2	30-09-2004
		DK 925298 T3	09-08-2004
		EA 2607 B1	27-06-2002
		EP 0925298 A1	30-06-1999
		ES 2216157 T3	16-10-2004
		HK 1019597 A1	27-08-2004
		HR 970452 A1	31-08-1998
		WO 9808846 A1	05-03-1998
		ID 18189 A	12-03-1998
		JP 2000502722 T	07-03-2000
		KR 2000035898 A	26-06-2000
		NO 990892 A	25-02-1999
		NZ 333728 A	24-11-2000
		OA 10980 A	02-11-2001
		PL 331988 A1	16-08-1999
		PT 925298 T	30-07-2004
		SI 925298 T1	31-08-2004
		SK 22599 A3	11-07-2000
		TR 9900408 T2	21-05-1999
		TW 477787 B	01-03-2002
		US 2003114671 A1	19-06-2003
		ZA 9707652 A	26-02-1999
US 6350750 B1	26-02-2002	AU 9624198 A	29-03-1999
		CA 2270777 A1	18-03-1999
		WO 9912308 A1	18-03-1999
		EP 0966442 A1	29-12-1999
		JP 2001505226 T	17-04-2001
		NL 1010018 C2	10-03-1999
WO 9847874 A	29-10-1998	AT 250035 T	15-10-2003
		AU 7644598 A	13-11-1998
		CA 2272291 A1	29-10-1998
		DE 69818248 D1	23-10-2003
		DE 69818248 T2	17-06-2004
		DK 977737 T3	26-01-2004
		WO 9847874 A1	29-10-1998
		EP 0977737 A1	09-02-2000
		ES 2207834 T3	01-06-2004
		JP 2002501492 T	15-01-2002
		NZ 335822 A	25-05-2001
		PT 977737 T	27-02-2004
		TW 593280 B	21-06-2004
		US 2003119818 A1	26-06-2003
		US 6482836 B1	19-11-2002
		US 2004121998 A1	24-06-2004
		ZA 9803358 A	21-10-1999
US 4343804 A	10-08-1982	AR 230268 A1	01-03-1984
		AT 372373 B	26-09-1983
		AT 156480 A	15-02-1983
		AU 528388 B2	28-04-1983
		AU 5684880 A	02-10-1980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4343804 A		BR 8001779 A	18-11-1980
		CA 1147338 A1	31-05-1983
		CA 1161757 A2	07-02-1984
		CH 644105 A5	13-07-1984
		CS 216527 B2	26-11-1982
		DE 3011490 A1	12-03-1981
		DK 128380 A ,B,	27-09-1980
		EG 15009 A	31-03-1985
		ES 8103048 A1	16-05-1981
		FI 800910 A ,B,	27-09-1980
		FR 2452485 A1	24-10-1980
		GB 2047244 A ,B	26-11-1980
		GR 68006 A1	26-10-1981
		HK 67983 A	23-12-1983
		IE 49577 B1	30-10-1985
		IL 59628 A	15-06-1983
		IN 151446 A1	23-04-1983
		IT 1133079 B	09-07-1986
		JP 2117663 A	02-05-1990
		MX 6264 E	19-02-1985
		NL 8001752 A	30-09-1980
		NO 800858 A ,B,	29-09-1980
		NZ 193252 A	27-04-1984
		PH 16416 A	29-09-1983
		PL 222993 A1	30-01-1981
		PT 71008 A ,B	01-04-1980
		SE 435837 B	22-10-1984
		SE 8002292 A	27-09-1980
		SG 33683 G	29-03-1985
		YU 84480 A1	31-10-1983
		BE 882414 A1	16-07-1980
		HU 184253 B	30-07-1984
		JP 1605119 C	13-05-1991
		JP 2027329 B	15-06-1990
		JP 55147222 A	17-11-1980
		KR 8400768 B1	08-06-1984
		ZA 8001526 A	26-08-1981
EP 1475094 A	10-11-2004	EP 1475094 A1	10-11-2004
		WO 2004098608 A1	18-11-2004
US 6060478 A	09-05-2000	US 6124289 A	26-09-2000
		AT 264860 T	15-05-2004
		AU 748818 B2	13-06-2002
		AU 2478799 A	16-08-1999
		BR 9908206 A	05-12-2000
		CA 2314613 A1	05-08-1999
		CN 1289335 A ,C	28-03-2001
		CN 1542010 A	03-11-2004
		DE 69916578 D1	27-05-2004
		DE 69916578 T2	31-03-2005
		DK 1049699 T3	05-07-2004
		EP 1344779 A1	17-09-2003
		EP 1049699 A1	08-11-2000
		ES 2218991 T3	16-11-2004
		JP 2002501922 T	22-01-2002
		NZ 505079 A	29-08-2003
		NZ 524842 A	31-10-2003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6060478 A		PL 342183 A1	21-05-2001
		PT 1049699 T	31-08-2004
		SI 1049699 T1	31-10-2004
		TW 520372 B	11-02-2003
		WO 9938868 A1	05-08-1999
		BR 9710544 A	17-08-1999
		CA 2259583 A1	29-01-1998
		CN 1327793 A	26-12-2001
		CN 1388126 A	01-01-2003
		CN 1225637 A ,C	11-08-1999
		CZ 9900184 A3	17-11-1999
		EA 4403 B1	29-04-2004
		EE 9900019 A	16-08-1999
		HR 970413 A1	31-10-1998
		JP 2002513382 T	08-05-2002
		NO 990264 A	10-03-1999
		NZ 333777 A	28-07-2000
		PL 331523 A1	19-07-1999
		SI 9720045 A	31-10-1999
		SK 9799 A3	01-04-2005
		US 6313124 B1	06-11-2001
		US 6136809 A	24-10-2000
		US 6191131 B1	20-02-2001
		US 6358950 B1	19-03-2002
		AU 747708 B2	23-05-2002
		AU 3894297 A	10-02-1998
		EP 0915880 A1	19-05-1999
		HU 0102187 A2	28-11-2001
		LT 99008 A ,B	27-03-2000
		LV 12292 A ,B	20-06-1999
WO 0123387 A	05-04-2001	AU 7738100 A	30-04-2001
		BG 106506 A	29-12-2002
		CA 2379585 A1	05-04-2001
		CN 1377354 A	30-10-2002
		CZ 20021067 A3	13-11-2002
		EP 1218379 A2	03-07-2002
		HU 0202678 A2	28-12-2002
		JP 2003510325 T	18-03-2003
		NO 20021356 A	23-05-2002
		PL 354675 A1	09-02-2004
		WO 0123387 A2	05-04-2001
		US 2003069246 A1	10-04-2003
		US 6372743 B1	16-04-2002
		ZA 200202519 A	28-11-2003
WO 0123388 A	05-04-2001	AU 7737900 A	30-04-2001
		BG 106507 A	29-12-2002
		CA 2379633 A1	05-04-2001
		CN 1377355 A	30-10-2002
		CZ 20021089 A3	13-11-2002
		EP 1218381 A2	03-07-2002
		HU 0203131 A2	28-01-2003
		JP 2003510326 T	18-03-2003
		NO 20021357 A	23-05-2002
		PL 354982 A1	22-03-2004
		WO 0123388 A2	05-04-2001
		US 6476038 B1	05-11-2002

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/022417

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0123388	A		ZA	200202517 A	28-03-2003
WO 9729109	A	14-08-1997	AU	713673 B2	09-12-1999
			AU	1599197 A	28-08-1997
			BG	102349 A	26-02-1999
			BR	9707391 A	20-07-1999
			CA	2233235 A1	14-08-1997
			CN	1205009 A	13-01-1999
			CZ	9802445 A3	14-10-1998
			DE	880523 T1	04-07-2002
			EA	980394 A1	29-10-1998
			EE	9800124 A	15-10-1998
			WO	9729109 A1	14-08-1997
			EP	0880523 A1	02-12-1998
			ES	2168237 T1	16-06-2002
			HU	9900575 A2	28-06-1999
			ID	15905 A	14-08-1997
			JP	3356291 B2	16-12-2002
			JP	2000503661 T	28-03-2000
			JP	2002121194 A	23-04-2002
			NO	981357 A	03-08-1998
			NZ	330119 A	28-02-2000
			PL	327284 A1	07-12-1998
			SK	106398 A3	02-12-1998
			TR	9800792 T2	21-07-1998
			TW	449599 B	11-08-2001
			US	2003125341 A1	03-07-2003
			US	2004127483 A1	01-07-2004
			ZA	9700989 A	06-08-1998
JP 61057587	A	24-03-1986	NONE		
WO 9951599	A	14-10-1999	AU	3378799 A	25-10-1999
			CA	2326383 A1	14-10-1999
			EP	1068206 A1	17-01-2001
			JP	2002510687 T	09-04-2002
			WO	9951599 A1	14-10-1999
			US	6310063 B1	30-10-2001
			US	6436932 B1	20-08-2002
WO 0219975	A	14-03-2002	AU	8441701 A	22-03-2002
			WO	0219975 A1	14-03-2002

(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
27 de Enero de 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/007658 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04, 473/00, 498/04, 471/04, 215/22, A61K 31/519, 31/52, 31/4375/, 31/47, A61P 3/00, 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/022417

(22) Fecha de Registro Internacional: 13 de Julio de 2004 (13.07.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/487,443 14 de Julio de 2003 (14.07.2003) US
60/510,644 10 de Octubre de 2003 (10.10.2003) US

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América*): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para Estados Unidos de América solamente*): JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte Luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11051 Iceskate Place, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausilito, Los Angeles, CA 92130 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 60 west Stone Loop, N° 327, Tucson, Arizona 85704 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, N° 251; San Diego, CA 92131 (US). SAGE, Carlton, R. [US/US]; 1232 Greenlake Drive, Cardiff-by-the-Sea, CA 92007 (US).

(74) Agente: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): 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 manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

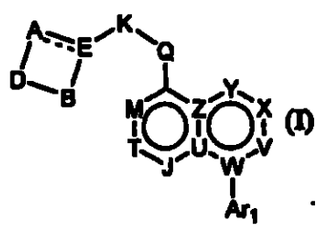
— *con reporte de búsqueda internacional*

— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
16 de Junio de 2005

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: ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a ciertos derivados aril y heteroaril fusionados de la Fórmula (I) que son moduladores del metabolismo. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o tratamiento de desórdenes metabólicos y complicaciones de los mismos, tales como, diabetes y obesidad.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 January 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/007658 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/04, 473/00, 498/04, 471/04, 215/22, A61K 31/519, 31/52, 31/4375, 31/47, A61P 3/00, 3/10

(21) International Application Number: PCT/US2004/022417

(22) International Filing Date: 13 July 2004 (13.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/487,443 14 July 2003 (14.07.2003) US
60/510,644 10 October 2003 (10.10.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte Luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11051 Iceskate Place, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausilito, Los Angeles, CA 92130 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 60 west Stone Loop, N° 327, Tucson, Arizona 85704 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, N° 251, San Diego, CA 92131 (US). SAGE, Carlton, R. [US/US]; 1232 Greenlake Drive, Cardiff-by-the-Sea, CA 92007 (US).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

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

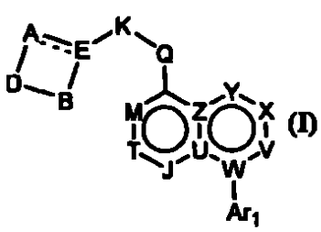
Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report: 16 June 2005

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

WO 2005/007658 A3

(54) Title: FUSED-ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain fused aryl and heteroaryl derivatives of Formula (I) that are modulators of metabolism. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the prophylaxis or treatment of metabolic disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

TRATAD DE C PERACION DE PATENTES

72

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Filadelfia, PA 19103
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
29 de Marzo de 2005 (29.03.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
71.WO1

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
13 de Julio de 2004 (13.07.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

XIONG, Yifeng
4711 Caminito Eva
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

XIONG, Yifeng
5036 Pearlman Way
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No. (41-22) 338.71.30

Funcionario autorizado
SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)

Teléfono No. (41-22) 338 8058

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2005 (29.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 71.WO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/022417	International filing date (day/month/year) 13 July 2004 (13.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
XIONG, Yifeng 4711 Caminito Eva San Diego, CA 92130 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
XIONG, Yifeng 5036 Pearlman Way San Diego, CA 92130 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8058

Form PCT/IB/308 (March 1994) 006848867

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

74

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Filadelfia, PA 19103
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
29 de Marzo de 2005 (29.03.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
71.WO1

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
13 de Julio de 2004 (13.07.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

FIORAVANTI, Beatriz
8540 Costa Verde Blvd.
#4344
San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad: BR

País de Residencia: US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

FIORAVANTI, Beatriz
60 west Stone Loop, N° 327
Tucson, Arizona 85704
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad: BR

País de Residencia: US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No. (41-22) 338.71.30

Funcionario autorizado
SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)

Teléfono No. (41-22) 338 8058

PATENT COOPERATION TREATY

75

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
29 March 2005 (29.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
71.WO1	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/022417	13 July 2004 (13.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
FIORAVANTI, Beatriz 8540 Costa Verde Blvd. #4344 San Diego, CA 92122 United States of America	BR	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
FIORAVANTI, Beatriz 60 west Stone Loop, Nº 327 Tucson, Arizona 85704 United States of America	BR	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8058

Form PCT/IB/306 (March 1994) 008646871

99

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Filadelfia, PA 19103
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
29 de Marzo de 2005 (29.03.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
71.WO1 (152174)

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
13 de Julio de 2004 (13.07.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

CHO , Jin, Sun, Karoline
11120 Caminito Alvres
San Diego, CA 92126
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

CHOI, Jin, Sun, Karoline
9926 Scripps Westview Way, N° 251
San Diego, CA 92131
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No. (41-22) 338.71.30

Funcionario autorizado
SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)

Teléfono No. (41-22) 338 8058

PCT/US2004/022417

MPS\CAG 97

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

RECEIVED
COZEN IP DEPT.
APR 11 2005
DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY A.T

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
29 March 2005 (29.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 71-WO1(452.174)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/022417	International filing date (day/month/year) 13 July 2004 (13.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CHOI, Jin, Sun, Karoline 11120 Caminito Alvres San Diego, CA 92126 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CHOI, Jin, Sun, Karoline 9926 Scripps Westview Way, N2 251 San Diego, CA 92131 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8058

Form PCT/IB/306 (March 1994) 000646673

84

78

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)
	Fecha de correo (*día/mes/año*) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417	Fecha de registro internacional (*día/mes/año*) 13.07.2004	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 14.07.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D487/04, C07D473/00, C07D498/04, C07D471/04, C07D215/22, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/4375,

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☒ 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 la Regla 43*bis*.1(a)(i) 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

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Papathoma, S Teléfono No. +49 89 2399-7536

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

   ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☒ un listado de secuencia
   ☒ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☒ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☒ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTOIUDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

   ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(b))..

   Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43*bis*.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible por la Autoridad de Búsqueda Internacional considerar la validez de la prioridad reivindicada porque una copia de la solicitud inicial cuya prioridad había sido reivindicada no estaba disponible para la Autoridad de Búsqueda Internacional en el momento en que se condujo la búsqueda (Regla 17.1). Esta opinión ha sido, no obstante, establecida sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

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

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1 (parte), 5 (parte) - 36 (parte), 56 (parte) - 116 (parte)

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1 (parte), 5 (parte) - 36 (parte), 39 (parte) - 41 (parte), 56 (parte) - 116 (parte)

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita	☐	no se ha proporcionado
	☐	no cumple con el estándar
el formato legible por computador	☐	no se ha proporcionado
	☐	no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

82

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
   - ☒ pagado derechos adicionales.
   - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
   - ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
   - ☐ se ha cumplido.
   - ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

     ver hoja separada
4. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional han sido establecidas con respecto a este reporte:
   - ☒ todas las partes.
   - ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos..

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 20-28, 42-55
	No:	Reivindicaciones 1-19, 29-41, 56-116
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-116
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-56, 100-116
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

   ver hoja separada

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43*bis*.1 y 70.10)

   y/o

2. Descripciones no escritas (Reglas 43*bis*.1 y 70.9)

   ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022417

Re Item III
No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 57-99 se relacionan con el asunto considerado por esta Autoridad y que debe ser cubierto por las disposiciones que aparecen en la Reglatividad 67.1(iv) PCT. Por consiguiente no se formulará ningún criterio con respecto de la aplicabilidad industrial del asunto materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV
Carencia de unidad de invención

La solicitud se refiere a compuestos de la fórmula general (I) adecuado para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Esta Autoridad considera que existen por lo menos 9 inventos cubiertos por las reivindicaciones indicadas como se muestra a continuación:

1. Reivindicaciones 1(parte), 2-4, 5(parte)-36(parte), 37-38, 39(parte)-41(parte), 42-43, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[3,4-d]pirimidina,
2. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 44-45, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de purina,
3. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 46-47, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de triazolo[4,5-d]pirimidina,
4. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 48-49, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de isoxazolo[4,5-d]pirimidina,
5. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 50, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de 1,7-naftiridina,
6. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 51, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de quinolina,
7. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 52, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirido[3,4-d]pirimidina,
8. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 53, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina, y
9. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 54-55, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[4,3-d]pirimidina.

La técnica anterior relevante para el tema de Unidad del presente asunto se ha identificado como documentos D1-D4, que se refieren a compuestos que tienen las mismas características estructurales y la misma actividad señalada para las entidades reivindicadas:

a) Documento D1:
D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
Este documento se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver columna 19, líneas 14, 47 y columna 20 líneas 7-8), que de acuerdo con la definición de A, R^6 (como -X-R^6', con evento R6', cicloalquilo sustituido o cicloheteroalquilo) y R^3 (arilo sustituido por evento o heteroarilo) que se traslapan con las entidades reivindicadas,

b) Documento D2:
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
Se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuados para el tratamiento de síndrome X (ver resumen y parágrafos 20-22), que de acuerdo con la definición de A y R^5, para compuestos de la reivindicación 3 por ejemplo se sobre colocan a las entidades reivindicadas (consultar igualmente la reivindicación 14, página 47, líneas 16-17 o página 48, líneas 15-16),

c) Documento D3:
D3: RESUMEN DE PATENTE DEL JAPON volumen 2000, No. 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-19-14) y JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)
Se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuado para el tratamiento de diabetes (ver resumen), que de acuerdo con la definición de J y Ar se traslapan con las entidades reivindicadas, y

d) Documento D4:
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
Se refiere a compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver reivindicación 10), que de acuerdo con la definición de B y R^5, por ejemplo para los compuestos de la fórmula II de la reivindicación 3 se traslapan con las entidades reivindicadas (consultar igualmente la reivindicación 9, líneas 11 y 25-26).

Con respecto de las referencias anteriores, todos los documentos citados divulgan un sistema de anillo fusionado sustituido en la misma posición que la de los elementos reivindicados y con el mismo tipo de sustitución. De esta manera, **el patrón específico de sustitución, tal y como se reivindicó en la actual solicitud y que puede haberse considerado como el elemento unificante entre los grupos previamente mencionados de inventos, se conoce por parte de la técnica anterior para sistemas de anillo fusionado que se ubica bajo la definición general dada en la reivindicación 1.**

Debido a lo anteriormente expuesto, los grupos citados 1-9 no se pueden seguir considerando como enlazados para formar un concepto único inventivo y general, tal y como lo exige la Regla 13.1 PCT.

Por otro lado para cada uno de los grupos 1-9 la selección del sistema de anillo fusionado, en combinación con el patrón de sustitución específica, puede considerarse como la característica técnica unificadora especial dentro de la significación de la Regla 13.2 PCT, y su aporte técnico sobre la técnica anterior.

Primer Asunto:

Reivindicaciones 1(parte), 2-4, 5(parte)-36(parte), 37-38, 39(parte)-41(parte), 42-43, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D3: RESUMEN DE PATENTE DEL JAPON volumen 2000, No. 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-19-14) y JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D5: US-A-4 139 705 (DUNBAR JOSEPH E ET AL) 13 de Febrero, 1979 (1979-02-13)
D6: WO 94/13677 A (PFIZER; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 de Junio, 1994 (1994-06-23)
D7: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311323 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2417080
D8: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311324 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2416398
D9: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311325 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2415906 .
D10: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311326 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2415108

D11: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 de Abril, 2003 (2003-04-25), XP002311327 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2246300
D12: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 de Abril, 2003 (2003-04-25), XP002311328 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2246299
D13: US-B-6 506 7621 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)

Re Item V
Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan tal declaración

1) Artículo 33(2) PCT
A partir de la citación de documento en el Informe de Búsqueda:
a) D1 divulga compuestos de la fórmula I adecuados para el tratamiento de diabetes. Sin embargo, de acuerdo con la definición de lo reivindicado en las entidades D1, el anillo de 5 miembros fusionado con piperidina contiene tan solo un nitrógeno. Por lo tanto, con respecto de la novedad D1 según el Artículo 33(2) PCT se reconoce para el primer asunto materia de análisis.

b) D2 divulga en la reivindicación 14, página 47, líneas 16-17 el siguiente compuesto:
butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,,6-triclorofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amina,
que debido a la sustitución de ciclopropilo no se encuentra incluida en la definición de la sustitución (hetero)-cicloalquilo de los compuestos reivindicados y no destruye la novedad para el presente asunto.

c) D3 divulga compuestos de la fórmula I adecuados para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo en el sistema de anillo fusionado, el anillo de 5 miembros fusionado a la piperidina es un tiofeno. Por lo tanto, con respecto de la novedad D3 según el Artículo 33(2) PCT se reconoce para el primer asunto materia de análisis.

d) D4 divulga compuestos de la fórmula II adecuados para el tratamiento de la diabetes (reivindicación 10) y en particular el compuesto de la reivindicación 9, página 9 líneas 25-26:

butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,,6-triclorofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amina,
que debido a la sustitución del ciclopropilo no incluida por la definición de la sustitución (hetero)-cicloalquilo de los compuestos reivindicados no destruye la novedad para el presente asunto.

e) D5 divulga los compuestos:
4-(2-(4-morfolinil)-etil)-tio)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y
1-(4-clorofenil)4-((2-(4-morfolinil)-etil)-tio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
que no son destructores de la novedad para el primer asunto tratado.

f) Divulga los compuestos que aparecen en la página 20 línea 20, página 21 línea 25 y página 22, línea 23 que no destruyen la novedad para el primer asunto tratado (ver Punto 2).

g) Los documentos D7-D12 divulgan compuestos que no son destructores de la novedad para el primer asunto tratado.

h) El documento D13 divulga conceptos de la fórmula VII adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver reivindicaciones 39, 52, 76, 89 y 95), que difieren sin embargo de las entidades reivindicadas en que el segundo nitrógeno de la sustitución en la posición 4 del sistema de anillo fusionado 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo no forma parte de un anillo. El presente asunto es así novedoso con respecto del D13.

2) Artículo 33(3) PCT
Compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X que ya son conocidos por la técnica anterior (ver documentos D1-D4 y D13).
El problema objetivo que subyace a la presente solicitud es entonces "el suministro de otros compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X".

Las soluciones alternas a un problema técnico conocido se puede considerar como inventivo si se puede demostrar que no se derivan de la técnica anterior de manera obvia, y que en realidad resuelven el problema demostrando incluso un efecto no esperado.

Con respecto del tema de si el asunto materia de análisis de esta solicitud proporciona una solución "real" para el problema técnico mencionado anteriormente, se tiene que las pruebas biológicas que aparecen en la tabla 8 (páginas 187-188) y tabla 10 (página 263) demuestran que existe un **número restringido** de 2 compuestos: A194 y A214 en la inhibición de la excursión de la glucosa y un compuesto: A5 en la respuesta de dosis RUP3, que presentan la actividad reivindicada.

Con respecto de la información dada a partir de la técnica anterior y el tema de si la solución aportada por la actual solicitud se puede derivar de manera obvia, esta Autoridad considera los compuestos reivindicados como relacionados estructuralmente muy de cerca a las entidades divulgadas en la técnica anterior.

Se hace referencia a este punto para documentar D6 que se considera como la técnica anterior más cercana. Este documento se refiere a los antagonistas CRF sin mención específica de la diabetes o el síndrome X. Sin embargo, como se observa en los documentos D2 y D4, los antagonistas CRF divulgados allí son adecuados para el tratamiento del síndrome X y de la diabetes respectivamente.

El D5 es de esta forma no solo destructor de la novedad sino además relevante para el mérito inventivo del presente asunto. La variación en la sustitución de la estructura núcleo pirazolo[3,4-d]pirimidina como se define en las reivindicaciones se considera así como parte de la rutina sintética que efectúa la persona experta en la materia, en su búsqueda de soluciones alternas y por lo tanto no se cumple los requerimientos estipulados en el Artículo 33(3) PCT.

Incluso en el caso de que la novedad del presente asunto materia de este análisis pudiera establecerse mediante una **clara desviación** del presente asunto, con respecto de la técnica anterior, con el propósito de reconocer nivel inventivo, **se requerirán datos adicionales,**
a) que muestren efectos no esperados con respecto de la técnica anterior más cercana,
b) pero también que establezcan la actividad reivindicada dentro de **todo el rango reivindicado.**

<u>Segundo Asunto Materia de Análisis</u>
Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 44-45, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de purina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D14: US-A-4 189 579 (BEGIN, LOUIS E ET AL) 19 de Febrero, 1980 (1980-02-19)
D15: THOMPSON R D ET AL: "N6,9-DISUBSITUTED ADENINES: POTENT, SELECTIVE ANTAGONISTS AT THE A, ADENOSINE RECEPTOR" (ADENINAS N6,9-DISUSTITUIDAS: ANTAGONISTAS POTENTES Y SELECTIVOS EN EL RECEPTOR A, ADENOSINA). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, No. 9, 1991, páginas 2877-2882, XP002048672 ISSN: 0022-2623
D16: PRESS, JEFFERY B. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 6-substituted purine derivatives as novel selective positive inotropes" (Síntesis y relación entre estructura y actividad de 6 derivados de purina sustituidos como inotropos positivos novedosos y selectivos). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466
D17: WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 de Abril, 2003 (2003-04-24)
D18 WO 2004/00843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 de Diciembre, 2003 (2003-12-31)
D19: WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUPING; HESS, HANS-JUERGEN), 12 de Diciembre, 2002 (2002-12-12)
D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria, citaciones y explicaciones para sustentar tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

Documentos D1, D2, D4, D13 (tabla 5), D14 (reivindicación 1), D16, D19 y D20 (ejemplos 101-104 y las tablas 15, 17 y 18) se refieren a purinas con características estructurales similares como las reivindicadas en la presente solicitud (fórmulas de traslapo). Sus compuestos ejemplificados, sin embargo no destruyen la novedad para el segundo asunto tratado.

No obstante, el compuesto 30 (tabla I) de D15 y los compuestos particulares en las páginas 37 y 38 de D17 son destructores de la novedad para el segundo asunto tratado.

2) Artículo 33(3) PCT

Tal y como y se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el segundo asunto tratado está en el suministro en purinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior más cercana se puede considerar D20 con referencia a las purinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La diferencia entre el segundo asunto tratado y la técnica anterior más cercana se ubica en la sustitución ciclopropilalquilamino en D20 que no está cubierta por el asunto materia de la reivindicación.

Sin embargo, un anillo de ciclopropilo, que no está cubierto por el segundo asunto materia de análisis, y por ejemplo un anillo de ciclobutilo cubierto por el segundo asunto tratado, son alternativas cercanas en la rutina sintética de la persona experta en la técnica que busca soluciones alternas. Lo anterior puede también observarse en la definición general de los compuestos de D20, en donde los sustitutos R^6/R^7 se definen cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-12}, etc. De acuerdo con lo anterior, el segundo asunto tratado no cumple con los requerimientos estipulados en el Artículo 33(3) PCT.

<u>Re Item IV</u>

Algunos documentos citados

Además de lo anterior debe mencionarse que el documento D18 no se puede considerar como documento de técnica anterior de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 33(2) PCT, por cuanto se publica con posterioridad a la fecha de prioridad y antes de la fecha de presentación de la solicitud. Sin embargo debe tenerse especial cuidado se ingresa a la fase regional, por cuanto este documento podría ser relevante para el examen, tal y como se divulga en la página 2 ejemplo 3, que es destructor de la novedad para el presente asunto materia de análisis.

Tercer asunto materia de análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 46-47, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de triazolo[4,5-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)

D21: BAINDUR, NAND ET AL: "Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinas" (Síntesis de la Fase de Solución de Librería de 3,5,7-Trisustituida 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinas). JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467

D22: ESCHER, ANDRE ET AL: "Cyclopentylamine substituted triazolo[4,5-d]pyrimidine: implications for binding to the adenosine receptor" (triazolo[4,5-d]piridimina sustituida por ciclopentilamina: implicaciones para el enlace con el receptor de la adenosina). TETRAHEDRON LETTERS, 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES". (SINTESIS, AFINIDAD DE ENLACE DEL RECEPTOR DEL FACTOR LIBERADOR DE LA CORTICOTROPINA Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DEL TRIAZOLO-, IMIDAZO- Y PIRROLOPIRIMIDINAS Y -PIRIDINAS). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, No. 5, Marzo 11 de 1999 (1999-03-11), páginas 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623

D24: BETTI LAURA ET AL: "Novel 3-aralkyl-7-(amino-substituted)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pyrimidines with high affinity toward A1 adenosine receptors" (3-aralquil-7-(amino-sustituido)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pirimidinas novedosas con alta afinidad hacia los receptores A1 de la adenosina). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, No. 5, Febrero 26 de 1998 (1998-02-26), páginas 688-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria, citaciones y explicaciones para sustentar tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

Documentos D2, D4, D13 (ejemplos 10, 11; tabla 9) y D24 que se refieren a triazolo[4,5-d]pirimidinas con características estructurales similares a las reivindicadas en la presente solicitud (fórmulas de traslapo). Sus compuestos ejemplificados sin embargo no destruyen el criterio de novedad para el tercer asunto tratado.

Por otra parte, los documentos D20-D23 divulgan un asunto destructor de la novedad:

a) ejemplos 637-640 de la tabla 19 de D20 (con referencia posterior a triazolo[4,5-d]pirimidinas en los ejemplos 154, 191, 201-2036, 269 y en las tablas 16, 19 y 20)
b) Los compuestos con el ingreso No. 12, 20, 28, 36, 52, 60, 68 y 76 en la tabla 1 de D21,
c) Compuesto 2 de D22, y
d) Compuesto 4s en la tabla 1 de D23.

2) Artículo 33(3) PCT

Según se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución proporcionada por el tercer asunto materia de análisis se ubica en el suministro de triazolo[4,5-d]pirimidinas que efectúen dicha actividad. Como arte anterior más cercano se puede considerar el D20 o el D23 con referencia al triazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Según se indicó anteriormente los documentos D20-D23 son destructores de la novedad para el tercer asunto materia de análisis. Incluso para el caso en el cual las objeciones de novedad se solucionen, el presente asunto no puede reconocerse como inventivo, puesto que la técnica anterior (D2, D13, D20, y D23) ya enseño el suministro del triazolo[4,5-d]pirimidinas y su uso para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. Por esta razón no se cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

Cuarto Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 48-49, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de isoxazolo[4,5-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D25: WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 de Marzo, 2000 (2000-03-02)

D26: DESIMONI, GIOVANNI ET AL: "Polynuclear isoxazole types. I. Isoxazolo[4,5-d]pyrimidines" (Tipos polinucleares de isoxazola. I. Isoxazolo[4,5-d] pirimidinas) TETRAHEDRON, 23(2), 675-80 CEDEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad para la industria; citaciones y explicaciones que sustentan tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

La fórmula general divulgada en los documentos D2 y D27 se traslapa al cuarto asunto materia del análisis. Sin embargo, debido a la ausencia de ejemplo explícitos, el cuarto asunto materia de análisis se puede considerar como formalmente novedoso.

El documento D25 se refiere al isoxazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF. En particular, la tabla 1 divulga la sustitución fenilo en la posición 9 y la sustitución ciclopropil-alquil-amino/oxi en la posición 4 del sistema anular. Debido a que la sustitución ciclopropilo no está cubierta por el presente asunto materia de análisis, el cuarto asunto puede considerarse como formalmente novedoso. D26 divulga el 4-feniloxi-(4b) o 4-fenilamino-(4g) 9-fenil-isoxazolo[4,5-d]pirimidinas. Debido a que la sustitución aril-amino-/oxi en la posición 4 del sistema de anillos isoxazolo[4,5-d]pirimidina no está cubierto por el presente asunto, tales compuestos no son destructores de la novedad para el cuarto asunto materia de análisis.

2) Artículo 33(3) PCT

Comc se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el cuarto asunto materia de análisis se ubica en el suministro de isoxazolo[4,5-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se identificó el documento D25 que hace referencia a isoxazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. La diferencia entre el cuarto asunto y la técnica anterior más cercana está en la sustitución ciclopropilalquilamino-/oxi en el D25 que no se cubre por el asunto reivindicado.

Sin embargo, un anillo de ciclopropilo que no está cubierto por el cuarto asunto materia de análisis y por ejemplo un anillo ciclobutilo cubierto por el cuarto asunto materia de análisis, son alternativas cercanas dentro de la rutina sintética para la persona experta en la técnica, que busca soluciones alternativas. Lo anterior también se puede observar en la definición general de los compuestos de D25, en donde los sustitutos R^{6a}/R^{7a} se definen como cicloalquiloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}-alquiloC_{1-4}, hetericicliloC_{3-6}, heterocicliloC_{3-6}-alquiloC_{1-4}, etc. De acuerdo con lo anterior, el cuarto asunto que se trata no cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

<u>Quinto Asunto Materia de Análisis</u>
Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 50, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de 1,7-naftiridina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D28: US-A-5 952 504 (YOO ET AL) 14 de Septiembre, 1999 (1999-09-14)

D29: HERSPERGER ET AL: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" (Reacciones de Acople Cruzado Tipo Cross-Coupling Catalizadas por Pd para la síntesis del 6,8-Disustituido 1,7-Naftiridinas: Clase Novedosa de Inhibidores Tipo 4D de la Fosfodiesterasa, Potentes y Selectivos). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, páginas 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET Al) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)

Re Item V
Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad para la industria; citaciones y explicaciones que sustentan tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT
De acuerdo con los documentos anteriores, D28 y D29 se refieren a 1,7-naftiridinas. Sin embargo, para el caso D28 esta estructura núcleo es sustituida por un fenil-(alquilo-)amino en lugar de un grupo cicloalquil-(alquil-)amino en la posición 4, en tanto que para el D29 falta este tipo de sustitución.
Por otro lado los documentos D2, D30 y D31 se refieren a compuestos cuya definición general se traslapa con el quinto asunto materia de tratamiento:
El documento D2 hace referencia a una serie o grupo de compuestos divulgados en los documentos WO98/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el quinto asunto materia de la presente solicitud, reivindicando su uso como antagonistas CRF (reivindicación 8 y 10 respectivamente). Sin embargo, aun cuando la divulgación de una estructura núcleo 1,8-naftiridina, la estructura núcleo 1,7-naftiridina no se pudo divulgar explícitamente en ninguno de estos tres documentos. El quinto asunto tratado de la presente solicitud puede así considerarse como formalmente novedoso con respecto de D2 y D30.
Por otra parte, el documento D31 reivindica también un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el quinto asunto de la presente solicitud. Este divulga explícitamente las 1,6-naftiridinas (fórmulas (p) y (q), A=CH) que se sustituyen en su posición 9 por un anillo fenilo y en la posición cuarta por un grupo ciclopropilmetilamino (tabla 3). Debido a la diferencia en la posición del átomo de nitrógeno, el quinto asunto materia de la presente solicitud se podrá considerar como formalmente novedoso con respecto de D31.

2) Artículo 33(3) PCT
Como se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicos o síndrome X.

La solución aportada por el quinto asunto materia de análisis se ubica en el suministro de 1,7-naftiridinas que desempeñan dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se identifica el documento D31 que hace referencia a 1,6-naftiridinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. El quinto asunto materia del análisis y la técnica más cercana difieren así en el posicionamiento del átomo de nitrógeno.

No obstante lo anterior, la variación en la posición del átomo de nitrógeno en un sistema de anillos hace parte de la rutina sintética de la persona experta en la materia que busca soluciones alternas. Por otro lado, aun cuando la solicitud haga referencia a un solo compuesto que tenga una estructura núcleo 1,7-naftiridina (por ejemplo reivindicación 51, tabla E) no se dan datos en el sentido de que este compuesto fuera en realidad sintetizado o sometido a prueba.

Por estas razones, no se cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Sexto Asunto Materia del Análisis
Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 51, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de quinolina

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D30 WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET Al) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)
D32: WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V;NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES;) 29 de Octubre, 1998 (1998-10-29)
D33: US 4 343 804 A (MUNSON, JR. ET AL) 10 de Agosto, 1982 (1982-08-10)

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

El Documento D13 hace referencia a un grupo de compuestos que se traslapan con el sexto asunto materia de análisis (tabla 14). Debido a que no existe una divulgación explícita de un compuesto que destruya la novedad, el sexto asunto materia de análisis se podrá considerar como novedoso des el punto de vista formal.

El documento D2 hace referencia a un grupo de compuestos divulgados en los documentos WO98/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el sexto asunto materia de análisis de la presente solicitud, y se reivindica su uso como antagonistas CRF (reivindicaciones 8 y 10 respectivamente). El documento D2 se refiere explícitamente a las quinolinas 9-fenilo sustituidas, que no tienen sin embargo la sustitución deseada en la posición 4.

El documento D30 por otra parte, divulga en el ejemplo 10 el 2-metil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina, que es destructor de la novedad para el sexto asunto materia de análisis. El documento D31 reivindica un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el sexto asunto materia de tratamiento de la presente solicitud. En particular, la tabla 1 se refiere a 9-fenilo (a-j) o 9-piridinilo (k-m) de quinolinas sustituidas. Entre los ejemplos divulgados, en 6 y 14 el grupo amino en la posición 4 del sistema de anillos de quinolina se sustituye por un grupo 2-piperidino-etilo y 2-morfolino-etilo respectivamente. Esta divulgación es destructora del criterio de novedad para el sexto asunto materia de análisis.

El documento D32 se refiere también al 9-fenilo o a las quinolinas sustituidas 9-piridinilo (tablas F-1 y F-2). Este documento divulga que lo correspondiente al grupo de la solicitud Q puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Sin embargo, en los ejemplos divulgados el grupo amino en la posición 4 del sistema de anillos de quinolinas se sustituye por un grupo de ciclopropilmetilo que no está cubierto por el presente asunto materia de análisis.

El documento D33 se refiere a 4-fenil/bencil-amino-9-fenil-quinolinas (tabla 1, ejemplos 55-57). Debido a que la sustitución aril-(alquil-)amino en la posición 4 del sistema de anillo de quinolina no se cubre en el presente asunto tratado, estos compuestos no son destructores de la novedad para el sexto asunto aquí tratado.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución dada por el sexto asunto se ubica en las quinolinas que ejercen tal actividad. Como técnica anterior más cercana se puede considerar el documento D32 o el D31 que se refieren a las quinolinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Se menciono ya en el Punto 1) que los documentos D30 y D31 son destructores de la novedad para el sexto asunto aquí tratado. Incluso para el caso de que las objeciones contenidas en el Artículo 33(2) PCT se solucionen, el presente asunto no podrá considerarse como inventivo, ya que la técnica anterior enseña en muchos casos el uso de por ejemplo las 4-amino-9-fenil-(/piridinil-)quinolinas sustituidas por un medio cíclico saturado o parcialmente saturado. Con base en lo anterior el sexto asunto aquí tratado no cumple con los requerimientos en el Artículo 33(3) PCT.

Séptimo Asunto Materia de Análisis
Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 52, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirido[3,4-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET Al) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)

D34: REWCASTLE G W ET AL: "TYROSINE KINASE INHIBITORS. 10. ISOMERIC 4-U (3-BROMOPHENYL)AMINOPYRIDOUD-PYRIMIDINES ARE POTENT ATP BINDING SITE INHIBITORS OF THE TYROSINE KINASE FUNCTION OF THE EPIDERMAL GROWNTH FACTOR RECEPTOR" (INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA. 10. 4-U ISOMERICO (3-BROMOFENILO)AMINOPIRIDOUD-PIRIMIDINAS, QUE SON INHIBIDORES POTENTES DEL SITIO DE ENLACES ATP DE LA FUNCION DE TIROSINA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US. Vol. 39, No. 9, 26 de Abril, 1996 (1996-04-26), páginas 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

El documento D2 hace referencia a un grupo de compuestos divulgados en los documentos WO96/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el séptimo asunto materia de la presente solicitud y reivindica su uso como antagonistas CRF (reivindicaciones 8 y 10 respectivamente). Sin embargo, como la estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidina no se divulgó explícitamente en ninguno de estos tres documentos, el séptimo asunto materia de la presente solicitud se puede considerar como formalmente novedoso.

Por otra parte, el documento D31 también reivindica un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el séptimo asunto materia de análisis de la presente solicitud. Este documento divulga explícitamente el pirido[4,5-d]pirimidinas (fórmula (p) y (q), A=N) sustituidos en su posición 9 por un anillo fenilo y en la posición 4 por un grupo ciclopropilmetilamino (tabla 3). Debido a la posición diferente del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina, el séptimo asunto materia de la presente solicitud se podrá considerar como formalmente novedoso.

El documento D34 es el único que divulga una estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidina. Sin embargo, debido a la presencia del sustitución bencilamino en la posición 4 y la sustitución faltante aril/herteroarilo en la posición 8, destruye la novedad para el séptimo asunto materia de análisis de la presente solicitud.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud del suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el séptimo asunto materia de este documento está en el suministro de la pirido[3,4-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior más cercana se identificó el documento D31 que hace referencia al pirido[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. El séptimo asunto materia de análisis y la técnica anterior más cercana difieren aquí en el posicionamiento del átomo de nitrógeno del anillo de piridina.

Sin embargo, como se aprecia en el documento D34 la variación en la posición del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina hace parte de la rutina sintética de la persona experta en la técnica que busca soluciones alternas (ver compuestos 4-11).
Por otro lado, aun cuando la solicitud haga referencia a compuestos que tengan una estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidinas (por ejemplo, reivindicación 53, tabla G) no se aportan datos en el sentido de que estos compuestos fueran en realidad sintetizados o que fueran ensayados.
Por estas razones, no se cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

Octavo Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-36(parte), 39(parte)-41(parte), 53, 56(parte)-116(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D35: EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 de Noviembre, 2004 (2004-11-10)
D36. HECHT, SIDNEY M. ET AL: "Activation of cytokinins" (Activación de citoquininas) JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471
D37: ZHANG, HAN CHENG ET AL: "Preparation of 1-(tri-n-butilstannyl) furanoid glycals and their use in palladium-mediated coupling reactions" (Preparación de 1-(tri-n-butilestannilo) glicales furanoides y su uso en reacciones de acople mediadas por el paladium). TETRAHEDRON LETTERS, 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1993, XP002325472

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

A partir de los documentos anteriormente citados de la técnica anterior D1 hace referencia tan solo a compuestos que tienen una estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina (columna 9 y 18).

El documento D2 se refiere a un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el octavo asunto materia de análisis. Este documento divulga explícitamente el pirazolo[1,5-a]pirimidinas que se caracteriza por una sustitución de fenilo en la posición 9 y una sustitución ciclopropil-metil-amino en la posición 4. Sin embargo, debido a que la sustitución ciclopropil-metil-amino en la posición 4 no se ubica bajo la definición estructural de las entidades reivindicadas, el octavo asunto materia de análisis se considera como formalmente novedoso.

El documento D13 divulga en el ejemplo 8 como también en la tabla 7 y tabla 8 la estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina como una de las preferenciales. Sin embargo debido a la presencia de un grupo amino adicional en la sustitución cicloalquilo-alquilo del grupo amino de la estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina, estos compuestos no son destructores de la novedad para el presente asunto materia de análisis.

El pirazolo[1,5-a]pirimidina 19 de D36 aun cuanto tiene una sustitución ciclopentilamino en la posición 4 se caracteriza por una sustitución de ribosa en la posición 9. Por razón de esta diferencia el octavo asunto materia de análisis se reconoce como novedoso con respecto de D36.

En forma similar en el D37, el pirazolo[1,5-a]pirimidina 2d se caracteriza por una sustitución 2,3-dihidrofuranilo en la posición 9 que no se ubica bajo la definición del asunto reivindicado; por lo tanto, el octavo asunto se reconoce como novedoso con respecto de D37.

2) Artículo 33(3) PCT

Según se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el octavo asunto materia de este análisis está en el suministro de la pirazolo[1,5-a]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica más cercana que se identificó el documento D2 que hace referencia a pirazolo[1,5-a]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. La diferencia entre el octavo asunto y la técnica anterior más cercana está en la sustitución ciclopropilalquilamino de los ejemplos que aparecen en D2 lo cual no es tratado por el asunto reivindicado aquí.

Sin embargo, en la reivindicación 9 de D2 este medio se define generalmente como C_{3-8}Cicloalquilo, C_{3-8}Cicloalquilo- C_{1-6}alquilo, etc. De acuerdo con lo anterior, el octavo asunto no cumple con los requerimientos del Artículo 33 (3) PCT.

Re Item IV
Algunos documentos citados
Se hace referencia en este punto al documento D35, que puede considerarse como documento de la técnica anterior de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 33(2) PCT, por cuanto se publico con posterioridad a la fecha de presentación de la solicitud. Sin embargo debe tenerse especial cuidado si la prioridad es de la presente solicitud no se reivindica en forma valida ya que este documento tiene una prioridad anterior y es relevante para el octavo asunto aquí tratado.

Noveno asunto materia de análisis
Reivindicaciones 1(parte),5 (parte), 39(parte)-41(parte), 54-55, 56(parte)-116 (parte): dirigido a compuestos que tienen una estructura núcleo pirazolo[4,3-d] pirimidina.

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D38: US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 de Mayo, 2000 (2000-05-09)
D39: WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril, 2001 (2001-04-05)
D40: WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril, 2001 (2001-04-05)
D41: WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 de Agosto, 1997 (1997-08-14)
D42: JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 de Marzo, 1986 (1986-03-24)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1)Artículo 33(2) PCT

El documento D2 reivindico el uso de pirazolo[4,3-d]pirimidinas divulgado en WO97/29109 (D41) como antagonista CRF. En ambos casos las pirazolo[4,3-d]pirimidinas se caracterizan por una sustitución fenilo o piridinilo en la posición 9 y una sustitución ciclopropilmetilamino en la posición 4, que no esta cubierta por el presente asunto de análisis. El asunto número 9 puede por lo tanto considerarse como formalmente novedoso. Con respecto de D2 y D41.

El documento D27 divulga el pirazolo [4,3-d] pirimidinas de la fórmula I-E (página 6). Sin embargo, no se hace ninguna mención directa en los ejemplos.

El documento D38 divulga en la tabla 8 una serie de pirazolo[4,3-d]pirimidinas sustituidas en la posición 9 por un anillo de fenilo y en la posición 4 por un grupo ciclobutilamino. Estos compuestos son destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.

El documento D39 divulga en la página 72 ejemplo 522 el cual es destructor de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.

El documento D40 divulga en la tabla de los ejemplos los compuestos 29, 52, 53, 55, 71 y 81 destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.

El documento D42 hace referencia a la sustitución benziloxi de 9-fenilo-pirazolo[4,3-d]pirimidinas.

2) Artículo 33(3)PCT

Según se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución apostada por el noveno asunto aquí tratado esta en el suministro de pirazolo[4,3-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se pueden considerar el D38 o el D41 que hacen referencia al pirazolo[1,5-a]pirimidinas como antagonista CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Como se menciono anteriormente los documentos D38, D39 y D40 son destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado. Incluso para el caso en el que se soluciones las objeciones sobre novedad, el presente asunto aquí tratado no se puede reconocer como inventivo puesto que la técnica anterior (D2, D38 y D41) ya enseño el suministro de pirazolo[4,3-d]pirimidinas y su uso para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Por otra parte, aun cuando la aplicación haga referencia a compuestos que tienen una estructura núcleo pirazolo[4,3-d]pirimidinas (por ejemplo reivindicaciones 54, 55, tabla K), no se aportan datos en el sentido de que estos compuestos estuvieran en realidad sintetizados o que hubieran sido probados.

Por estas razones, no se cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

Décimo asunto materia de análisis
Reivindicaciones 1(parte),5 (parte), 36(parte)- 39(parte)-41(parte), 56-(parte)-116 (parte): dirigido a compuestos que se ubican bajo la definición de la reivindicación 1 pero que no son cubiertos por los asuntos previamente antes mencionado.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 Abril 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 Mayo 2001 (2001-05-09)

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, No 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-09-14) y JP2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)

D4: EP-A- 1 040831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)

D20: US-A- 6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES". (SINTESIS, AFINIDAD DE ENLACE DEL RECEPTOR DEL FACTOR LIBERADOR DE LA CORTICOTROPINA Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DEL TRIAZOLO-, IMIDAZO- Y PIRROLOPIRIMIDINAS Y -PIRIDINAS). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, No. 5, Marzo 11 de 1999 (1999-03-11), páginas 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623

D43 MUELLER C E ET AL: "7-Deaza-2-phenyladenines: Structure-Activity Relationships of Potent A1 Selective Receptor Antagonists". (7-Deaza-2- feniladeninas: Relación Estructura–Actividad de los Antagonistas Receptores Selectivos Potentes A1). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US Vol. 33 no. 10, 1990 paginas 2822-2828, XP00229257

D44: WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT STEP) 14 de Octubre, 1999 (1999-10-14)

D45: WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 de Marzo, 2002 (2002-03-14)

Re Item V
Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

La reivindicación 1 trata sobre el asunto que sobre pasa los nueve asuntos materia de análisis definidos previamente. Cada uno de los documentos D1-D4, D13, D20, D23, D43 y D45 divulgan estructuras que podrían ser relevantes. Por otra parte D44 divulga ejemplos 2f-2i, 5b y 6f-6i que son destructores de la novedad para la reivindicación 1. Debido a que algunos de estos documentos se refieren a antagonistas CRF que tienen la misma actividad que lo reivindicado, se objetan otros aspectos de la reivindicación 1 de acuerdo con lo previsto en el Artículo 33(3) PCT.

Por otra parte, debe mencionarse que tales estructuras no cubiertas por el noveno asunto materia de análisis mencionados previamente no están suficientemente divulgados y por lo tanto se objetan al tenor de lo dispuesto en el Artículo 5 PCT (Consultar también Punto VIIIa).

Re Item V

Artículo 34(4)(a)(I) PCT/ Regla 67.1 (iv) PCT

Para la evaluación de estas reivindicaciones 57-99 sobre el tema de si son aplicables para la industria, no existen criterios unificados en los países contratantes del PCT. La patentabilidad puede también estar en función de la fórmulación de la reivindicaciones. El EPO, por ejemplo no reconoce como aplicable a nivel industrial el asunto tratado de las reivindicaciones para el uso de un compuesto utilizado en tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento utilizado en un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud Internacional

a) Artículo 5/6 PCT

Las reivindicaciones actuales 1, 5-36, 39-41, 56-116 se relacionan con un número extremadamente grande de compuestos/métodos posibles.

En efecto, las reivindicaciones contienen demasiadas opciones y variables que carecen de claridad (y no son concisas) dentro de la significación que aparece en el Artículo 6 PCT, dando lugar a que la búsqueda significativa de las reivindicaciones sea imposible.

Por otro lado, el soporte dentro de la significación del Artículo 6 PCT y/o divulgación dentro de la significación del Artículo 5 PCT debe encontrarse para una proporción demasiado pequeña de los compuestos/ métodos reivindicados. En el caso que nos ocupa, la reivindicaciones en estas condiciones carecen de soporte, y la solicitud carece igualmente de divulgación, de tal suerte que es imposible hacer una búsqueda significativa a través de todo el alcance reivindicado.

Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que demuestran que están debidamente sustentadas y divulgadas.

b) Artículo 33(3)/6 PCT

Debe tenerse que las variaciones limitadas en el patrón de sustitución de los compuestos reivindicados de los ejemplos divulgados, no justifican el alcance de las reivindicaciones **(Artículo 6 PCT: totalmente sustentado por la descripción).**

Al solicitante le asisten derechos de reivindicar solamente las modificaciones obvias de lo que fue descrito (variaciones íntimamente relacionadas), ya que las reivindicaciones deberán presentar una generalización razonable de los ejemplo dados en la sección de descripción; es decir, la características técnicas estipuladas en la descripción/ ejemplos deberán ser características esenciales del invento descrito y deberán coincidir con las utilizadas para definir el invento en las reivindicaciones. El motivo de ello es que el problema que debe resolverse deberá manejarse utilizando todo el alcance del asunto materia de la reivindicación (es decir que cada uno de los compuesto se pueda ubicar dentro de su alcance) y no tan solo compuestos individualmente ensayados, especialmente por cuanto el problema puede ser observado en el aporte de compuestos que actúen en un sistema biológico (es decir en un sistema que dependa de parámetros muy distintos). Si este no fuera el caso, un invento podría ampliarse arbitrariamente hasta alcanzar cualquier limite sin consideración de otros factores, ya sea que los compuestos solucione en realidad el problema o no que tenga deber con el invento.

c) Artículo 33(4)/6 PCT

Con respecto de la reivindicación 77-99 debe mencionarse igualmente que incluso si se reformulan utilizando el Formato Tipo Suizo (Swiss Type Form) ingresando en la fase Europea, estas reivindicaciones no se pueden tener en cuenta por las siguientes anotaciones:

a) como aplicable a la industria debido a que la modulación del RUP3 no se puede tener en cuenta por si misma como una aplicación terapéutica. El hallazgo, de que una sustancia modula el RUP3, incluso representando una porción importante del conocimiento científico, sigue necesitando encontrar una aplicación practica en forma de un tratamiento real y bien definido de la condición patológica con miras a hacer aportes técnicos a la técnica y

b) como claro (Artículo 6 PCT), ya que no se dispone de instrucciones en forma de criterios contrastables, a partir de los documentos de patente o a partir del conocimiento común generalizado que le permita a una persona experta en esta materia reconocer cuales condiciones se ubican dentro de la definición funcional; por ejemplo si existe alguna condición susceptible de ser mejorada o ser evitada por medio de la modulación del RUP3 y en este sentido saber si se ubica dentro del alcance de la reivindicación.

La razón que explica la necesidad de esta aclaración es que una reivindicación se haga referencia a una condición que deba ser tratada, y que se defina funcionalmente, no podría limitarse al tratamiento de tal condición especifica (para el caso concreto la diabetes, síndrome X) si no que por contraste involucra una serie no definida de condiciones todas ellas capaces de ser mejoradas o evitadas mediante la modulación del RUP3. Bajo tales circunstancias la reivindicación independiente puede ser considerada únicamente como clara y se dispone de medios para la persona experta que le permitan evaluar si una condición adicional no presentada expresamente en la solicitud pero de todas manera afectada por la administración de tales compuestos se ubica o no dentro del alcance de la reivindicación.

OPINION ESCRITA DE LA AUTOIUDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

PATENT COOPERATION TREATY

770

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/022417	13.07.2004	14.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D487/04, C07D473/00, C07D498/04, C07D471/04, C07D215/22, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/4375,

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Papathoma, S Telephone No. +49 89 2399-7536

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

45

770

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/022417

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☒ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☒ in written format

      ☒ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☒ contained in the international application as filed.

      ☒ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

MS

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/022417

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ The International Searching Authority has not been able to consider the validity of the priority claim because a copy of the earlier application whose priority has been claimed was not available to the International Searching Authority at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/022417

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

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. 1 (part) , 5 (part) -36 (part), 56 (part)-116 (part)

because:

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

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

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

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1 (part) , 5 (part) -36 (part), 39 (part)-41 (part), 56 (part)-116 (part)

☐ 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

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/022417

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ not paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	20-28, 42-55
	No:	Claims	1-19,29-41, 56-116
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-116
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-56, 100-116
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTH RITY

International application No.
PCT/US2004/022417

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

AAq

Fle Item III

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

Claims 57-99 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Fle Item IV

Lack of unity of invention

The application refers to compounds of the general formula (I) suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

This Authority considers that there are at least 9 inventions covered by the claims indicated as follows:

1. Claims 1(part), 2-4, 5(part)-36(part), 37-38, 39(part)-41(part), 42-43, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure,

2. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 44-45, 56(part)-116(part): directed to compounds having a purin core structure,

3. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 46-47, 56(part)-116(part): directed to compounds having a triazolo[4,5-d]pyrimidine core structure,

4. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 48-49, 56(part)-116(part): directed to compounds having a isoxazolo[4,5-d]pyrimidine core structure,

5. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 50, 56(part)-116(part): directed to compounds having a 1,7-naphthyridine core structure,

6. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 51, 56(part)-116(part): directed to compounds having a quinoline core structure,

7. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 52, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure,

8. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 53, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure, and

9. Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 54-55, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure.

The prior art relevant for the question of Unity of the present subject-matter has been identified as documents D1-D4, which refer to compounds with the same characteristic structural features and the same activity as of the claimed entities:

a) document D1:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treatment of diabetes (see column 19, lines 14, 47 and column 20 lines 7-8), which according to the definition of A, R^6 (as -X-R^6, with R^6 event. substituted cycloalkyl or cycloheteroalkyl) and R (event. substituted aryl or heteroaryl) overlap with the claimed entities,

b) document D2:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treament of syndrome X (see abstract and paragraphs 20-22), which according to the definition of A and R^5 eg. in the compounds of claim 3 overlap with the claimed entities (see also claim 14, page 47, lines 16-17 or page 48, lines 15-16),

c) document D3:

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treament of diabetes (see abstract), which according to the definition of J and Ar overlap with the claimed entities, and

d) document D4:

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

refer to compounds suitable for the treatment of diabetes (see claim 10), which according to the definition of B and R^5 eg. in the compounds of the formula II of claim 3 overlap with the claimed entities (see also claim 9, page 9 lines 11 and 25-26).

Regarding the above references, all the cited documents disclose a fused ring system substituted at the same as the claimed ones positions with the same type of substitution. Thus, **the specific substitution pattern**, as claimed in the present application and which could have been considered as the unifying feature between the previously mentioned groups of inventions, **is known by the prior art for fused ring systems falling under the general**

definition given in claim 1.

Due to the above, cited groups 1-9 can not be considered anymore to be linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT.

On the other hand for each of the groups 1-9 the selection of the fused ring system -in combination with the specific substitution pattern- can be regarded as the special unifying technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT, and the technical contribution thereof over the prior art.

1rst Subject-Matter:

Claims 1(part), 2-4, 5(part)-36(part), 37-38, 39(part)-41(part), 42-43, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D5: US-A-4 139 705 (DUNBAR JOSEPH E ET AL) 13 February 1979 (1979-02-13)

D6: WO 94/13677 A (PFIZER ; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 June 1994 (1994-06-23)

D7: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311323 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2417080

D8: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311324 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2416398

D9: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311325 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415906

D10: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311326 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415108

D11: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311327 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246300

D12: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311328 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246299

D13: US-B-6 506 7621 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the cited in the Search Report documents:

a) D1 discloses compounds of the formula I suitable for the treatment of diabetes. However, according to the definition of the claimed in D1 entities, the 5-membered ring fused to piperidine contains only one nitrogen. Therefore, with respect to D1 novelty under Article 33(2) PCT is acknowledged for the 1rst subject-matter.

b) D2 discloses in claim 14, page 47, lines 16-17 the compound:

butyl-cyclopropylmethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,,6-trichlorophenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amine,

which because of the cyclopropyl substitution not embraced by the definition of the (hetero-)cycloalkyl substitution of the claimed compounds is not novelty destroying for the present subject-matter.

c) D3 discloses compounds of the formula I suitable for the treatment of diabetes. However in the fused ring system, the 5-membered ring fused to the piperidine is a thiophene. Therefore, with respect to D3 novelty under Article 33(2) PCT is acknowledged for the 1rst subject-matter.

d) D4 discloses compounds of the formula II suitable for the treatment of diabetes (claim 10) and in particular the compound of claim 9, page 9 lines 25-26:

butyl-cyclopropymethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,,6-trichlorophenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amine,
which because of the cyclopropyl substitution not embraced by the definition of the (hetero-)cycloalkyl substitution of the claimed compounds is not novelty destroying for the present subject-matter.

e) D5 discloses the compounds:
4-(2-(4-morpholinyl)-ethyl)-thio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and
1-(4-chlorophenyl)4-((2-(4-morpholinyl)-ethyl)-thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine
which are novelty destroying for the 1rst subject-matter.

f) D6 discloses the compounds in page 20 line 20, page 21 line 25 and page 22, line 23 which are novelty destroying for the 1rst subject-matter. (see Point 2))

g) Documents D7-D12 disclose compounds which are novelty destroying for the 1rst subject-matter.

h) Document D13 discloses compounds of the formula VII suitable for the treatment of diabetes (see claims 39, 52, 76, 89 and 95), which however differ from the claimed entities in that the second nitrogen of the substitution at the 4-position of the 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl fused ring system does not form part of a ring. The present subject-matter is thus novel over D13.

2) Article 33(3) PCT
Compounds suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X are already known by the prior art (see documents D1-D4 and D13).
The objective problem underlying the present application is thus "the provision of further compounds suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X".

Alternative solutions to a known technical problem can be considered as inventive when it can be shown that they do not derive from the prior art in an obvious manner and that they indeed solve the problem eventually showing an unexpected effect.

With respect to the question whether the subject matter of the present application provides a "real" solution to the technical problem mentioned above, the biological tests provided in table 8 (pages 187-188) and table 10 (page 263) show that a **restricted number** -2 compounds: A194 and A214 in the inhibition of glucose excursion and one compound: A5 in the RUP3 dose response- have the claimed activity.

With respect to the information given from the prior art and the question whether the solution provided by the present application can be derived in an obvious manner, this Authority considers the claimed compounds as structurally close related to the entities disclosed in the prior art.

Reference is made to this point to document D6 which is considered to be the closest prior art. This document refers to CRF antagonists without a specific mention of diabetes or syndrome X. However, as seen in documents D2 and D4, the CRF antagonists disclosed there are suitable for the treatment of syndrome X and diabetes respectively.

D6 is thus not only novelty destroying but furthermore relevant for the inventive merit of the present subject-matter. The variation in the substitution of the pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure as defined in the claims is thus regarded as part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions and
therefore does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Even in the case that the novelty of the present subject-matter could be established by a **clear deviation** of the present subject-matter with respect to the prior art, in order to acknowledge inventiveness **further data will be required,**
a) which show unexpected effects with respect to the closest prior art
b) but also which establish the claimed activity throughout the **whole claimed range.**

2nd Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 44-45, 56(part)-116(part): directed to

compounds having a purine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D14: US-A-4 189 579 (BEGIN, LOUIS E ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19)

D15: THOMPSON R D ET AL: "N6,9-DISUBSITUTED ADENINES: POTENT, SELECTIVE ANTAGONISTS AT THE A, ADENOSINE RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 9, 1991, pages 2877-2882, XP002048672 ISSN: 0022-2623

D16: PRESS, JEFFERY B. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 6-substituted purine derivatives as novel selective positive inotropes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466

D17: WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 April 2003 (2003-04-24)

D18: WO 2004/000843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 December 2003 (2003-12-31)

D19: WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUIPING; HESS, HANS-JUERGEN,) 12 December 2002 (2002-12-12)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Documents D1, D2, D4, D13 (table 5), D14 (claim 1), D16, D19 and D20 (examples 101-104

and tables 15, 17 and 18) refer to purines with similar structural features as the ones claimed in the present application (overlapping formulae). Their exemplified compounds, however, are not novelty destroying for the 2nd subject-matter.

However, compound 30 (table I) of D15 and particular compounds in pages 37 and 38 of D17 are novelty destroying for the 2nd subject-matter.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 2nd subject-matter lies in the provision of purines having said activity. As closest prior art can be considered D20 referring to purines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The difference between the 2nd subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino- substitution in D20 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, a cyclopropyl ring -which is not covered by the 2nd subject-matter- and eg. a cyclobutyl ring -covered by the 2nd subject-matter- are close alternatives in the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions. This can also be seen in the general definition of the compounds of D20, where the R^6/R^7 substituents are defined as C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-12}cycloalkylalkyl etc. On that basis, the 2nd subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item IV

Certain documents cited

Furthermore it has to be mentioned that document D18 can not be considered as prior art document according to the Article 33(2) PCT, because it is published after the priority day and before the filing day of the application. However care should be taken when entering the

regional phase, because this document could be relevant for the examination, as it discloses in page 12 example 3, which is novelty destroying for the present subject-matter.

3rd Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 46-47, 56(part)-116(part): directed to compounds having a triazolo[4,5-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)

D21: BAINDUR, NAND ET AL: "Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidines" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY , 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467

D22: ESCHER, ANDRE ET AL: "Cyclopentylamine substituted triazolo[4,5-d]pyrimidine: implications for binding to the adenosine receptor" TETRAHEDRON LETTERS , 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 March 1999 (1999-03-11), pages 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623

D24: BETTI LAURA ET AL: "Novel 3-aralkyl-7-(amino-substituted)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pyrimidines with high affinity toward A1 adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 5, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 668-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Documents D2, D4, D13 (examples 10, 11; table 9) and D24 refer to triazolo[4,5-d]pyrimidines with similar structural features as the ones claimed in the present application (overlapping formulae). Their exemplified compounds, however, are not novelty destroying for the 3rd subject-matter.

On the other hand, documents D20-D23 disclose novelty destroying subject-matter:
a) examples 637-640 of table 19 of D20 (with a further reference to triazolo[4,5-d]pyrimidines in the examples 154, 191, 201-203, 269 and in the tables 16, 19 and 20)
b) the compounds with the entry nr. 12, 20, 28, 36, 52, 60, 68 and 76 in table 1 of D21,
c) compound 2 of D22, and
d) compound 4s in table 1 of D23.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
The solution provided by the 3rd subject-matter lies in the provision of triazolo[4,5-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art can be considered either D20 or D23 referring to triazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

As mentioned above documents D20-D23 are novelty destroying for the 3rd subject-matter. Even in the case that the novelty objections are overcome, the present subject-matter can not be acknowledged as inventive, since the prior art (D2, D13, D20, and D23) has already taught the provision of triazolo[4,5-d]pyrimidines and their use in the treatment of diabetes, metabolic

diseases or syndrome X. For this reason, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

4th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 48-49, 56(part)-116(part): directed to compounds having a isoxazolo[4,5-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D25: WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 March 2000 (2000-03-02)

D26: DESIMONI, GIOVANNI ET AL: "Polynuclear isoxazole types. I. Isoxazolo[4,5-d]pyrimidines" TETRAHEDRON , 23(2), 675-80 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

The general formula disclosed in documents D2 and D27 overlaps with the 4th subject-matter. However, due to the absence of explicit examples, the 4th subject-matter can be considered as formally novel.

Document D25 refers to isoxazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists. In particular, table 1 discloses the phenyl substitution at the 9-position and the cyclopropyl-alkyl-amino/oxy-substitution at the 4-position of the ring system. As the cyclopropyl substitution is not covered by the present subject matter, the 4th subject-matter can be considered as formally novel.

D26 discloses 4-phenyloxy- (4b) or 4-phenylamino- (4g) 9-phenyl-isoxazolo[4,5-d]pyrimidines. Since the aryl-amino-/oxy- substitution at the 4-position of the isoxazolo[4,5-d]pyrimidine ring system is not covered by the present subject-matter, these compounds are not novelty

destroying for the 4th subject-matter.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 4th subject-matter lies in the provision of isoxazolo[4,5-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D25 referring to isoxazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The difference between the 4th subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino-/oxy- substitution in D25 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, a cyclopropyl ring -which is not covered by the 4th subject-matter- and eg. a cyclobutyl ring -covered by the 4th subject-matter- are close alternatives in the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions. This can also be seen in the general definition of the compounds of D25, where the R^{6a}/R^{7a} substituents are defined as C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl etc. On that basis, the 4th subject matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

5th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 50, 56(part)-116(part): directed to compounds having a 1,7-naphthyridine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D28: US-A-5 952 504 (YOO ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14)

D29: HERSPERGER R ET AL: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and

Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, pages 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the above documents, D28 and D29 refer to 1,7-naphthyridines. However, in case of D28 this core structure is substituted by a phenyl-(alkyl-)amino instead of a cycloalkyl-(alkyl-)amino group at the 4-position, while in D29 this type of substitution is missing.

On the other hand documents D2, D30 and D31 refer to compounds whose general definition overlapps with the 5th subject-matter:

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 5th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). However, although disclosing a 1,8-naphthyridine core structure, ε 1,7-naphthyridine core structure was not explicitly disclosed in any of these three documents. The 5th subject-matter of the present application can thus be regarded as formally novel with respect to D2 and D30.

Furthermore, document D31 also claims a group of compounds whose general formula overlaps with the 5th subject-matter of the present application. It discloses explicitly 1,6-naphthyridines (formulae (p) and (q), A=CH) substituted at their 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclopropylmethylamino group (table 3). Due to the difference at the position of the nitrogen atom, the 5th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel with respect to D31.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
The solution provided by the 5th subject-matter lies in the provision of 1,7-naphthyridines having said activity. As closest prior art is identified document D31 referring to 1,6-naphthyridines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The 5th subject matter and the closest prior art thus differ in the positioning of the nitrogen atom.

However, the variation in the position of the nitrogen atom in a ring system is part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions.
Furthermore, although the application makes reference to a single compound having a 1,7-naphthyridine core structure (eg. claim 51, table E) no data is given that this compound was indeed synthesised nor was tested.

For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

6th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 51, 56(part)-116(part): directed to compounds having a quinoline core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

D32: WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES;) 29 October 1998 (1998-10-29)D33: US 4 343 804 A (MUNSON, JR. ET AL) 10 August 1982 (1982-08-10)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Document D13 makes reference to a group of compounds overlapping with the 6th subject-matter (table 14). Since there is no explicit disclosure of a novelty destroying compound, the 6th subject-matter can be considered as formally novel.

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 6th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). D2 explicitly refers to 9-phenyl substituted quinolines, which, however, do not have the desired substitution at the 4-position.

D30 on the other hand, discloses in example 10 the 2-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline, which is novelty destroying for 6th subject-matter.

D31 claims a group of compounds whose general formula overlapps with the 6th subject-matter of the present application. In particular, table 1 refers to 9-phenyl (a-j) or 9-pyridinyl (k-m) substituted quinolines. Amongst the disclosed examples, in 6 and 14 the amino group at the 4-position of the quinoline ring system is substituted by a 2-piperidino-ethyl and 2-morpholino-ethyl group respectively. This disclosure is novelty destroying for the 6th subject-matter.

D32 also refers to 9-phenyl or 9-pyridinyl substituted quinolines (tables F-1 and F-2).It discloses that the corresponding to the application Q group can be a nitrogen, oxygen or sulphur. However, in the disclosed examples the amino group at the 4-position of the quinoline ring system is substituted by a cyclopropylmethyl group not covered by the present subject-matter.

D33 refers to 4-phenyl/benzyl-amino-9-phenyl-quinolines (table 1, examples 55-57). Since the aryl-(alkyl-)amino substitution at the 4-position of the quinoline ring system is not covered by the present subject-matter, these compounds are not novelty destroying for the 6th subject-matter.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the

provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
The solution provided by the 6th subject-matter lies in the provision of quinolines having said activity. As closest prior art can be considered either document D32 or document D31 refering to quinolines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

It is already mentioned under Point 1) that documents D30 and D31 are novelty destroying for the 6th subject-matter. Even in the case that the objections under Article 33(2) PCT are overcome, the present subject matter can not be considered as inventive: the prior art has taught in many cases the use of eg. 4-amino-9 phenyl-(/pyridinyl-)quinolines substituted by a saturated or partly saturated cyclic moiety at the amino group. On that basis the 6th subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

7th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 52, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

D34: REWCASTLE G W ET AL: "TYROSINE KINASE INHIBITORS. 10. ISOMERIC 4-Ú(3-BROMOPHENYL)AMINOPYRIDOÚD-PYRIMIDINES

ARE POTENT ATP BINDING SITE INHIBITORS OF THETYROSINE KINASE FUNCTION OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 9, 26 April 1996 (1996-04-26), pages 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 7th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). However, as a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure was not explicitly disclosed in any of these three documents, the 7th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel.

Furthermore, document D31 also claims a group of compounds whose general formula overlaps with the 7th subject-matter of the present application. It discloses explicitly pyrido[4,5-d]pyrimidines (formulae (p) and (q), A=N) substituted at their 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclopropylmethylamino group (table 3). Due to the different position of the nitrogen atom in the pyridine ring, the 7th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel.

Document D34 is the only document disclosing a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure. However, due to the presence of a benzylamino substitution at the 4-position and the missing aryl/heteroaryl substitution at the 8-position, it is not novelty destroying for the 7th subject-matter of the present application.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 7th subject-matter lies in the provision of pyrido[3,4-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D31 referring to pyrido[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The 7th subject matter and the closest prior art thus differ in the positioning of the nitrogen atom of the pyridine ring.

However, as shown by document D34 the variation in the position of the nitrogen atom in the pyridine ring is part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions (see compounds 4-11).
Furthermore, although the application makes reference to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidines core structure (eg. claim 53, table G) no data is given that these compounds were indeed synthesised nor any of them were tested.
For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

8th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 53, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D35: EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 November 2004 (2004-11-10)

D36: HECHT, SIDNEY M. ET AL: "Activation of cytokinins" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY , 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471

D37: ZHANG, HAN CHENG ET AL: "Preparation of 1-(tri-n-butylstannyl) furanoid glycals and their use in palladium-mediated coupling reactions" TETRAHEDRON LETTERS , 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN:

0040-4039, 1993, XP002325472

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the above cited prior art documents D1 makes only a reference to compounds with a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure (column 9 and 18).

Document D2 refers to a group of compounds whose general formula overlapps with the 8th subject matter. It discloses explicitly pyrazolo[1,5-a]pyrimidines characterised by a phenyl substitution at the 9-position and a cyclopropyl-methyl-amino substitution at the 4-position. However, since the cyclopropyl-methyl-amino substitution at the 4-position does not fall under the structural definition of the claimed entities the 8th subject-matter is regarded as formally novel.

D13 discloses in example 8 as well as in table 7 and 8 the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure as one of the preferred ones. However due to the presence of an additional amino group in the cycloalkyl-alkyl substitution of the amino group of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure these compounds are not novelty destroying for the present subject-matter.

The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 19 of D36 although having a cyclopentylamino substitution at the 4-position is characterised by a ribose substitution at the 9-position. Due to this difference the 8th subject matter is acknowledged as novel with respect to D36.

Similarly in D37, the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 2d is characterised by a 2,3-dihydrofuranyl substitution at the 9-position which does not fall under the definition of the claimed subject-matter. Therefore, the 8th subject matter is acknowledged as novel with respect to D37.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 8th subject-matter lies in the provision of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D2 referring to pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes,

metabolic diseases or syndrome X. The difference between the 8th subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino- substitution of the examples in D2 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, in claim 9 of D2 this moiety is generally defined as C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkyl-C_{1-8}alkyl, etc. On that basis, the 8th subject matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item IV

Certain documents cited

Reference is made at this point to document D35, which can not be considered as prior art document according to the Article 33(2) PCT, because it is published after the filing day of the application. However care should be taken if the priority of the present application is not validly claimed as this document has an earlier priority and its relevant for the 8th subject-matter.

9th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 54-55, 56(part)-116(part): directed to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D38: US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 May 2000 (2000-05-09)

D39: WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05)

D40: WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05)

D41: WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 August 1997 (1997-08-14) D42:

JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 March 1986 (1986-03-24)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Document D2 claims the use of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines disclosed in WO97/29109 (D41) as CRF antagonists. In both cases the pyrazolo[4,3-d]pyrimidines are characterised by a phenyl or pyridinyl substitution at the 9-position and a cyclopropylmethylamino substitution at the 4-position, which is not covered by the present subject matter. The 9th subject matter can therefore be considered as formally novel with respect to D2 and D41.

Document D27 discloses pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of the formula I-E (page 6). However, no direct mention is made in the examples.

Document D38 discloses in table 8 a series of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines substituted at the 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclobutylamino group. These compounds are novelty destroying for the 9th subject matter.

Document D39 discloses in page 72 example 522 which is novelty destroying for the 9th subject matter.

Document D40 discloses in the table of the examples, compounds 29, 52, 53, 55, 71 and 81 which are novelty destroying for the 9th subject-matter.

Document D42 makes reference to the benzyloxy substitution of 9-phenyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidines.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 9th subject-matter lies in the provision of the pyrazolo[4,3-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art can be regarded either D38 or D41 referring to pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

As mentioned above documents D38, D39 and D40 are novelty destroying for the 9th subject-matter. Even in the case that the novelty objections are overcome, the present subject-matter can not be acknowledged as inventive since the prior art (D2, D38 and D41) has already taught the provision of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines and their use in the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

Furthermore, although the application makes reference to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure (eg. claims 54, 55, table K) no data is given that these compounds were indeed synthesised nor any of them were tested.

For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

10th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-36(part), 39(part)-41(part), 56(part)-116(part): directed to compounds falling under the definition of claim 1 but not covered by the previously mentioned subject-matters.

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 March 1999

(1999-03-11), pages 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623

D43: MUELLER C E ET AL:"7-Deaza-2-phenyladenines:Structure-Activity Relationships of Potent A1 Selective Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1990, pages 2822-2828, XP002229257

D44: WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING; HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT, STEP) 14 October 1999 (1999-10-14) D45: WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 March 2002 (2002-03-14)

Re Item V

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

Claim 1 covers subject-matter which extends beyond the 9 subject-matters previously defined. Each of the documents D1-D4, D13, D20, D23, D43 and D45 disclose structures which could be relevant. Furthermore D44 discloses examples 2f-2i, 5b and 6f-6i which are novelty destroying for claim 1. As some of these documents refer to CRF antagonists having the same activity with the claimed one, also other aspects of claim 1 are objected under Article 33(3) PCT.

Furthermore, it has to be mentioned that such structures not covered by the 9 subject-matters previously mentioned are not sufficiently disclosed and therefore are objected under Article 5 PCT (see also Point VIIIa)).

Re Item V

Article 34(4)(a)(I) PCT / Rule 67.1(Iv) PCT

For the assessment of the present claims 57-99 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.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

a) Article 5 / 6 PCT

Present claims 1, 5-36, 39-41, 56-116 relate to an extremely large number of possible compounds/methods.

In fact, the claims contain so many options, and variables that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the compounds/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed.

b) Article 33(3) / 6 PCT

It has to be reminded that the limited variations in the substitution pattern of the claimed compounds in the disclosed examples, do not justify the breadth of claims. **(Article 6 PCT: fully supported by the description).**

The applicant is entitled to claim only obvious modifications of what was described (close related variations), since the claims should represent a reasonable generalisation of the

examples given in the description: the technical features stated in the description/examples as being essential features of the invention described must be the same as those used to define the invention in the claims. The reason for that is that the problem to be solved **should be solved by the whole scope of the claimed subject matter** (every compound falling within its scope) and not just by individual compounds tested - especially since the problem may be seen in the provision of compounds acting on a biological system (i.e. on a system depending upon very different parameters). If this were not the case, an invention could arbitrarily be broadened to any limit without consideration, whether the compounds are actually solving the problem underlying the invention.

c) Article 33(4) / 6 PCT

With respect to claims 77-99 it must be also mentioned, that even if they will be reformulated to Swiss Type Form by entering the European Phase, these claims can not be considered:
a) as industrial applicable as the modulation of RUP3 can not be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance modulates RUP3, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art and
b) as clear (Article 6 PCT), since no instructions, in the form of any testable criteria, are available from the patent documents or from the common general knowledge allowing the skilled person to recognise, which conditions fall within the functional definition e.g. any condition susceptible of being improved or prevented by the modulation of RUP3, and accordingly within the scope of the claim.

The reason for the necessity of this clarification is, that a claim referring to a condition to be treated, which is functionally defined, would not be limited to the treatment of said specified condition (here diabetes, syndrome X), but by contrast embraces an undefined number of conditions all allegedly capable of being improved or prevented by the modulation of RUP3. Under these circumstances the independent claim can only be regarded as clear if means are available to the skilled person for assessing whether or not an additional condition not expressly filed in the application but nevertheless affected by the administration of the said compounds is comprised in the scope of the claim.

WRITTEN PINION F THE INTERNATI NAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2004/022417

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 71.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/022417	Fecha de registro internacional (*día/mes/año*) 13.07.2004	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 14.07.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D487/04, C07D473/00, C07D498/04, C07D471/04, C07D215/22, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/4375, A61K31/47, A61P3/00, A61P3/10

Solicitante
ARENA PHARMACEUTICALS, INC. y col.

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 28 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 3 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:

☒	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	Fecha de terminación de este reporte
11.02.2005	23.12.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Papathoma, S Teléfono No. +49 89 2399-7536

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

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 propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 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 las cuales han 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
1-263 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números
1-145 recibidas el 04.10.2005 con carta del 29.09.2005

Dibujos, Hojas
1/4-4/4 como se presentaron originalmente

☒ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia *(especificar)*:
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia *(especificar)*:

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados 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(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia *(especificar)*:
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia *(especificar)*:

* *Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".*

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

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

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-98(parte), 117(parte)-145(parte)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 118-133 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

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

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-98(parte), 117(parte)-145(parte)

☐ el nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida no cumple con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

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

☐ las tablas relacionadas con las listas de nucleótidos y/o secuencias de aminoácidos, si están en forma legible solamente por computador, no cumplen con los requerimientos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

---

1. ☒ En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
   - ☐ restringido las reivindicaciones.
   - ☒ pagado derechos adicionales.
   - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
   - ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
   - ☐ se ha cumplido.
   - ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

     ver hoja separada
4. For consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional han sido establecidas con respecto a este reporte:
   - ☒ todas las partes.
   - ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

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	16-24, 51-59, 83-91, 99-116
	No: Reivindicaciones	1-15, 25-50, 60-82, 92-98, 117-145
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-145
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-117, 134-145
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

   ver hoja separada

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

---

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
   y/o
2. Descripciones no escritas (Regla 70.9)
   ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

---

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Casilla Suplementaria relacionada con el Listado de Secuencia

---

Continuación de la Casilla I, ítem 2:

1. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido revelados en la solicitud internacional y necesarios para la invención reivindicada, la búsqueda internacional se realizó sobre la base de:

   a. tipo de material:

      ☒ un listado de secuencias

      ☒ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato del material:

      ☒ en formato escrito

      ☒ en una forma legible para computadora

   c. momento de presentación/suministro:

      ☒ contenido en la solicitud internacional tal como se presentó

      ☒ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible para computadora

      ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad para el propósito de la búsqueda y/o examen

      ☐ recibido por esta Autoridad como una modificación en

2. ☐ Adicionalmente, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla en relación con aquello haya sido presentada o suministrada, o se suministraron, tal como es apropiado, las afirmaciones requeridas de que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud tal como se presentó o no va más allá de la solicitud tal como se presentó.

3. Observaciones adicionales, si son necesarias:

Re Item III
No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 118-133 se relacionan con el asunto considerado por esta Autoridad y que debe ser cubierto por las disposiciones que aparecen en la Reglatividad 67.1(iv) PCT. Por consiguiente no se formulará ningún criterio con respecto de la aplicabilidad industrial del asunto materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(l) PCT).

Re Item IV
Carencia de unidad de invención

La solicitud se refiere a compuestos de la fórmula general (l) adecuado para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Esta Autoridad considera que existen por lo menos 9 inventos cubiertos por las reivindicaciones indicadas como se muestra a continuación:

1. Reivindicaciones 1(parte), 2-4, 5(parte)-31(parte), 32-36, 37(parte), 38-40, 41(parte)-66(parte), 99(parte), 100-109, 111(parte), 112-113, 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[3,4-d]pirimidina,
2. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de purina,
3. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de triazolo[4,5-d]pirimidina,
4. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 110, 111(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de isoxazolo[4,5-d]pirimidina,
5. Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 115, 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de 1,7-naftiridina,
6. Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de quinolina,
7. Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 116, 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirido[3,4-d]pirimidina,
8. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina, y
9. Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[4,3-d]pirimidina.

Además cada uno de los grupos anteriores puede dividirse adicionalmente en 3 grupos, en donde Q se define como a) NH o NR_4, b) O o c) S, SO o SO_2, respectivamente.

La técnica anterior relevante para el tema de Unidad del presente asunto se ha identificado como documentos D1-D4, que se refieren a compuestos que tienen las mismas características estructurales y la misma actividad señalada para las entidades reivindicadas:

a) Documento D1:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)

Este documento se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver columna 19, líneas 14, 47 y columna 20 líneas 7-8), que de acuerdo con la definición de A, R^6 (como -X-R^6', con evento R6', cicloalquilo sustituido o cicloheteroalquilo) y R^3 (arilo sustituido por evento o heteroarilo) que se traslapan con las entidades reivindicadas,

b) Documento D2:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

Se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuados para el tratamiento de síndrome X (ver resumen y parágrafos 20-22), que de acuerdo con la definición de A y R^5, para compuestos de la reivindicación 3 por ejemplo se sobre colocan a las entidades reivindicadas (consultar igualmente la reivindicación 14, página 47, líneas 16-17 o página 48, líneas 15-16),

c) Documento D3:

D3: RESUMEN DE PATENTE DEL JAPON volumen 2000, No. 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-19-14) y JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)

Se refiere a compuestos de la fórmula (I) adecuado para el tratamiento de diabetes (ver resumen), que de acuerdo con la definición de J y Ar se traslapan con las entidades reivindicadas, y

d) Documento D4:

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)

Se refiere a compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver reivindicación 10), que de acuerdo con la definición de B y R^5, por ejemplo para los compuestos de la fórmula II de la reivindicación 3 se traslapan con las entidades reivindicadas (consultar igualmente la reivindicación 9, líneas 11 y 25-26).

Con respecto de las referencias anteriores, todos los documentos citados divulgan un sistema de anillo fusionado sustituido en la misma posición que la de los elementos reivindicados y con el mismo tipo de sustitución. De esta manera, **el patrón específico de sustitución**, tal y como se reivindicó en la actual solicitud y que puede haberse considerado como el elemento unificante entre los grupos previamente mencionados de inventos, **se conoce por parte de la técnica anterior para sistemas de anillo fusionado que se ubica bajo la definición general dada en las reivindicaciones 1, 32, 37 y 67.**

Debido a lo anteriormente expuesto, los grupos citados 1-9 (así como en algunos casos sus subgrupos correspondientes) no se pueden seguir considerando como que están enlazados para formar un concepto único inventivo y general, tal y como lo exige la Regla 13.1 PCT.

Por otra parte, cada uno de los sistemas de anillo fusionados (grupos 1-9) en combinación con el patrón de sustitución (Q es a) NH o NR_4, b) O o c) S, SO o SO_2) se puede considerar como la característica técnica que unifica dentro del significado de la Regla 13.2 PCT, y la contribución técnica de ésta sobre la técnica previa.

Primer Asunto:

Reivindicaciones 1(parte), 2-4, 5(parte)-31(parte), 32-36, 37(parte), 38-40(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 100-109, 111(parte), 112-113, 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EF-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D3: RESUMEN DE PATENTE DEL JAPON volumen 2000, No. 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-19-14) y JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D5: US-A-4 139 705 (DUNBAR JOSEPH E ET AL) 13 de Febrero, 1979 (1979-02-13)
D6: WO 94/13677 A (PFIZER; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 de Junio, 1994 (1994-06-23)
D7: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311323 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2417080
D8: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311324 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2416398
D9: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311325 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2415906
D10: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 de Mayo, 2003 (2003-05-09), XP002311326 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2415108
D11: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 de Abril, 2003 (2003-04-25), XP002311327 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2246300
D12: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 de Abril, 2003 (2003-04-25), XP002311328 recuperados de CHEMCATS acceso No. 2003:2246299

D13: US-B-6 506 7621 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan tal declaración

1) **Artículo 33(2) PCT**

A partir de la citación de documento en el Informe de Búsqueda:

a) D1 divulga compuestos de la fórmula I adecuados para el tratamiento de diabetes. Sin embargo, de acuerdo con la definición de lo reivindicado en las entidades D1, el anillo de 5 miembros fusionado con piperidina contiene tan solo un nitrógeno. Por lo tanto, con respecto de la novedad D1 según el Artículo 33(2) PCT se reconoce para el primer asunto materia de análisis.

b) D2 divulga en la reivindicación 14, página 47, líneas 16-17 el siguiente compuesto:
butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,,6-triclorofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amina,
que debido a la sustitución de ciclopropilo no se encuentra incluida en la definición de la sustitución (hetero)-cicloalquilo de los compuestos reivindicados y no destruye la novedad para el presente asunto.

c) D3 divulga compuestos de la fórmula I adecuados para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo en el sistema de anillo fusionado, el anillo de 5 miembros fusionado a la piperidina es un tiofeno. Por lo tanto, con respecto de la novedad D3 según el Artículo 33(2) PCT se reconoce para el primer asunto materia de análisis.

d) D4 divulga compuestos de la fórmula II adecuados para el tratamiento de la diabetes (reivindicación 10) y en particular el compuesto de la reivindicación 9, página 9 líneas 25-26:
butil-ciclopropilmetil-[6-metil-3-metilsulfanil-1-(2,4,,6-triclorofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amina,
que debido a la sustitución del ciclopropilo no incluida por la definición de la sustitución (hetero)-cicloalquilo de los compuestos reivindicados no destruye la novedad para el presente asunto.

e) D5 divulga los compuestos:
4-(2-(4-morfolinil)-etil)-tio)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y

1-(4-clorofenil)4-((2-(4-morfolinil)-etil)-tio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina que no son destructores de la novedad para el primer asunto tratado.

f) Divulga los compuestos que aparecen en la página 20 línea 20, página 21 línea 25 y página 22, línea 23 que no destruyen la novedad para el primer asunto tratado (ver Punto 2).

g) Los documentos D7-D12 divulgan compuestos que no son destructores de la novedad para el primer asunto tratado.

h) El documento D13 divulga conceptos de la fórmula VII adecuados para el tratamiento de la diabetes (ver reivindicaciones 39, 52, 76, 89 y 95), que difieren sin embargo de las entidades reivindicadas en que el segundo nitrógeno de la sustitución en la posición 4 del sistema de anillo fusionado 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo no forma parte de un anillo. El presente asunto es así novedoso con respecto del D13.

2) Artículo 33(3) PCT

Compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X que ya son conocidos por la técnica anterior (ver documentos D1-D4 y D13).

El problema objetivo que subyace a la presente solicitud es entonces "el suministro de otros compuestos adecuados para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X".

Las soluciones alternas a un problema técnico conocido se puede considerar como inventivo si se puede demostrar que no se derivan de la técnica anterior de manera obvia, y que en realidad resuelven el problema demostrando incluso un efecto no esperado.

Con respecto del tema de si el asunto materia de análisis de esta solicitud proporciona una solución "real" para el problema técnico mencionado anteriormente, se tiene que las pruebas biológicas que aparecen en la tabla 8 (páginas 187-188) y tabla 10 (página 263) demuestran que existe un número restringido de 2 compuestos: A194 y A214 en la inhibición de la excursión de la glucosa y un compuesto: A5 en la respuesta de dosis RUP3, que presentan la actividad reivindicada.

Con respecto de la información dada a partir de la técnica anterior y el tema de si la solución aportada por la actual solicitud se puede derivar de manera obvia, esta Autoridad considera los compuestos reivindicados como relacionados estructuralmente muy de cerca a las entidades divulgadas en la técnica anterior.

Se hace referencia a este punto para documentar D6 que se considera como la técnica anterior más cercana. Este documento se refiere a los antagonistas CRF sin mención específica de la diabetes o el síndrome X. Sin embargo, como se observa en los documentos D2 y D4, los antagonistas CRF divulgados allí son adecuados para el tratamiento del síndrome X y de la diabetes respectivamente.

El D6 es de esta forma no solo destructor de la novedad sino además relevante para el mérito inventivo del presente asunto. La variación en la sustitución de la estructura núcleo pirazolc[3,4-d]pirimidina como se define en las reivindicaciones se considera así como parte de la rutina sintética que efectúa la persona experta en la materia, en su búsqueda de soluciones alternas y por lo tanto no se cumple los requerimientos estipulados en el Artículo 33(3) PCT.

Incluso en el caso de que la novedad del presente asunto materia de este análisis pudiera establecerse mediante una **clara desviación** del presente asunto, con respecto de la técnica anterior, con el propósito de reconocer nivel inventivo, **se requerirán datos adicionales,**
a) que muestren efectos no esperados con respecto de la técnica anterior más cercana,
b) pero también que establezcan la actividad reivindicada dentro de **todo el rango reivindicado.**

Segundo Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de purina

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D14: US-A-4 189 579 (BEGIN, LOUIS E ET AL) 19 de Febrero, 1980 (1980-02-19)
D15: THOMPSON R D ET AL: "N6,9-DISUBSITUTED ADENINES: POTENT, SELECTIVE ANTAGONISTS AT THE A, ADENOSINE RECEPTOR" (ADENINAS N6,9-DISUSTITUIDAS: ANTAGONISTAS POTENTES Y SELECTIVOS EN EL RECEPTOR A, ADENOSINA). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, No. 9, 1991, páginas 2877-2882, XP002048672 ISSN: 0022-2623

D16: PRESS, JEFFERY B. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 6-substituted purine derivatives as novel selective positive inotropes" (Síntesis y relación entre estructura y actividad de 6 derivados de purina sustituidos como inotropos positivos novedosos y selectivos). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466

D17: WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 de Abril, 2003 (2003-04-24)

D18: WO 2004/00843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 de Diciembre, 2003 (2003-12-31)

D19: WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUPING; HESS, HANS-JUERGEN), 12 de Diciembre, 2002 (2002-12-12)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria, citaciones y explicaciones para sustentar tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

Documentos D1, D2, D4, D13 (tabla 5), D14 (reivindicación 1), D16, D19 y D20 (ejemplos 101-104 y las tablas 15, 17 y 18) se refieren a purinas con características estructurales similares como las reivindicadas en la presente solicitud (fórmulas de traslapo). Sus compuestos ejemplificados, sin embargo no destruyen la novedad para el segundo asunto tratado.

No obstante, el compuesto 30 (tabla I) de D15 y los compuestos particulares en las páginas 37 y 38 de D17 son destructores de la novedad para el segundo asunto tratado.

2) Artículo 33(3) PCT

Tal y como y se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el segundo asunto tratado está en el suministro en purinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior más cercana se puede considerar D20 con referencia a las purinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.
La diferencia entre el segundo asunto tratado y la técnica anterior más cercana se ubica en la sustitución ciclopropilalquilamino en D20 que no está cubierta por el asunto materia de la reivindicación.

Sin embargo, un anillo de ciclopropilo, que no está cubierto por el segundo asunto materia de análisis, y por ejemplo un anillo de ciclobutilo cubierto por el segundo asunto tratado, son alternativas cercanas en la rutina sintética de la persona experta en la técnica que buscá soluciones alternas. Lo anterior puede también observarse en la definición general de los compuestos de D20, en donde los sustitutos R^6/R^7 se definen cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-12}, etc. De acuerdo con lo anterior, el segundo asunto tratado no cumple con los requerimientos estipulados en el Artículo 33(3) PCT.

Re Item IV
Algunos documentos citados
Además de lo anterior debe mencionarse que el documento D18 no se puede considerar como documento de técnica anterior de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 33(2) PCT, por cuanto se publica con posterioridad a la fecha de prioridad y antes de la fecha de presentación de la solicitud. Sin embargo debe tenerse especial cuidado se ingresa a la fase regional, por cuanto este documento podría ser relevante para el examen, tal y como se divulga en la página 2 ejemplo 3, que es destructor de la novedad para el presente asunto materia de análisis.

Tercer asunto materia de análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de triazolo[4,5-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)
D21: BAINDUR, NAND ET AL: "Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinas" (Síntesis de la Fase de Solución de Librería de 3,5,7-Trisustituida 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinas). JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467

D22: ESCHER, ANDRE ET AL: "Cyclopentylamine substituted triazolo[4,5-d]pyrimidine: implications for binding to the adenosine receptor" (triazolo[4,5-d]piridimina sustituida por ciclopentilamina: implicaciones para el enlace con el receptor de la adenosina). TETRAHEDRON LETTERS, 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES". (SINTESIS, AFINIDAD DE ENLACE DEL RECEPTOR DEL FACTOR LIBERADOR DE LA CORTICOTROPINA Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DEL TRIAZOLO-, IMIDAZO- Y PIRROLOPIRIMIDINAS Y -PIRIDINAS). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, No. 5, Marzo 11 de 1999 (1999-03-11), páginas 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623

D24: BETTI LAURA ET AL: "Novel 3-aralkyl-7-(amino-substituted)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pyrimidines with high affinity toward A1 adenosine receptors" (3-aralquil-7-(amino-sustituido)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pirimidinas novedosas con alta afinidad hacia los receptores A1 de la adenosina). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, No. 5, Febrero 26 de 1998 (1998-02-26), páginas 688-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria, citaciones y explicaciones para sustentar tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

Documentos D2, D4, D13 (ejemplos 10, 11; tabla 9) y D24 que se refieren a triazolo[4,5-d]pirimidinas con características estructurales similares a las reivindicadas en la presente solicitud (fórmulas de traslapo). Sus compuestos ejemplificados sin embargo no destruyen el criterio de novedad para el tercer asunto tratado.

Por otra parte, los documentos D20-D23 divulgan un asunto destructor de la novedad:

a) ejemplos 637-640 de la tabla 19 de D20 (con referencia posterior a triazolo[4,5-d]pirimidinas en los ejemplos 154, 191, 201-2036, 269 y en las tablas 16, 19 y 20)

b) Los compuestos con el ingreso No. 12, 20, 28, 36, 52, 60, 68 y 76 en la tabla 1 de D21,

c) Compuesto 2 de D22, y
d) Compuesto 4s en la tabla 1 de D23.

2) Artículo 33(3) PCT

Según se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución proporcionada por el tercer asunto materia de análisis se ubica en el suministro de triazolo[4,5-d]pirimidinas que efectúen dicha actividad. Como arte anterior más cercano se puede considerar el D20 o el D23 con referencia al triazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Según se indicó anteriormente los documentos D20-D23 son destructores de la novedad para el tercer asunto materia de análisis. Incluso para el caso en el cual las objeciones de novedad se solucionen, el presente asunto no puede reconocerse como inventivo, puesto que la técnica anterior (D2, D13, D20, y D23) ya enseño el suministro del triazolo[4,5-d]pirimidinas y su uso para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. Por esta razón no se cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

<u>Cuarto Asunto Materia de Análisis</u>

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 110, 111(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de isoxazolo[4,5-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D25: WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 de Marzo, 2000 (2000-03-02)

D26: DESIMONI, GIOVANNI ET AL: "Polynuclear isoxazole types. I. Isoxazolo[4,5-d]pyrimidines" (Tipos polinucleares de isoxazola. I. Isoxazolo[4,5-d] pirimidinas) TETRAHEDRON, 23(2), 675-80 CEDEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad para la industria; citaciones y explicaciones que sustentan tales declaraciones

1) Artículo 33(2) PCT

La fórmula general divulgada en los documentos D2 y D27 se traslapa al cuarto asunto materia del análisis. Sin embargo, debido a la ausencia de ejemplo explícitos, el cuarto asunto materia de análisis se puede considerar como formalmente novedoso.

El documento D25 se refiere al isoxazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF. En particular, la tabla 1 divulga la sustitución fenilo en la posición 9 y la sustitución ciclopropil-alquil-amino/oxi en la posición 4 del sistema anular. Debido a que la sustitución ciclopropilo no está cubierta por el presente asunto materia de análisis, el cuarto asunto puede considerarse como formalmente novedoso. D26 divulga el 4-feniloxi-(4b) o 4-fenilamino-(4g) 9-fenil-isoxazolo[4,5-d]pirimidinas. Debido a que la sustitución aril-amino-/oxi en la posición 4 del sistema de anillos isoxazolo[4,5-d]pirimidina no está cubierto por el presente asunto, tales compuestos no son destructores de la novedad para el cuarto asunto materia de análisis.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el cuarto asunto materia de análisis se ubica en el suministro de isoxazolo[4,5-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se identificó el documento D25 que hace referencia a isoxazolo[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. La diferencia entre el cuarto asunto y la técnica anterior más cercana está en la sustitución ciclopropilalquilamino-/oxi en el D25 que no se cubre por el asunto reivindicado.

Sin embargo, un anillo de ciclopropilo que no está cubierto por el cuarto asunto materia de análisis y por ejemplo un anillo ciclobutilo cubierto por el cuarto asunto materia de análisis, son alternativas cercanas dentro de la rutina sintética para la persona experta en la técnica, que busca soluciones alternativas. Lo anterior también se puede observar en la definición general de los compuestos de D25, en donde los sustitutos R^{6a}/R^{7a} se definen como cicloalquiloC_{3-6}, cicloalquiloC_{3-6}-alquiloC_{1-4}, hetericicliloC_{3-6}, heterocicliloC_{3-5}-alquiloC_{1-4}, etc. De acuerdo con lo anterior, el cuarto asunto que se trata no cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

Quinto Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de quinolina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D28: US-A-5 952 504 (YOO ET AL) 14 de Septiembre, 1999 (1999-09-14)

D29: HERSPERGER ET AL: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" (Reacciones de Acople Cruzado Tipo Cross-Coupling Catalizadas por Pd para la síntesis del 6,8-Disustituido 1,7-Naftiridinas: Clase Novedosa de Inhibidores Tipo 4D de la Fosfodiesterasa, Potentes y Selectivos). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, páginas 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET Al) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

De acuerdo con los documentos anteriores, D28 y D29 se refieren a 1,7-naftiridinas. Sin embargo, para el caso D28 esta estructura núcleo es sustituida por un fenil-(alquilo-)amino en lugar de un grupo cicloalquil-(alquil-)amino en la posición 4, en tanto que para el D29 falta este tipo de sustitución.

Por otro lado los documentos D2, D30 y D31 se refieren a compuestos cuya definición general se traslapa con el quinto asunto materia de tratamiento:

El documento D2 hace referencia a una serie o grupo de compuestos divulgados en los documentos WO98/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el quinto asunto materia de la presente solicitud, reivindicando su uso como antagonistas CRF (reivindicación 8 y 10 respectivamente). Sin embargo, aun cuando la divulgación de una estructura núcleo 1,8-naftiridina, la estructura núcleo 1,7-naftiridina no se pudo divulgar explícitamente en ninguno de estos tres documentos. El quinto asunto tratado de la presente solicitud puede así considerarse como formalmente novedoso con respecto de D2 y D30.

Por otra parte, el documento D31 reivindica también un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el quinto asunto de la presente solicitud. Este divulga explícitamente las 1,6-naftiridinas (fórmulas (p) y (q), A=CH) que se sustituyen en su posición 9 por un anillo fenilo y en la posición cuarta por un grupo ciclopropilmetilamino (tabla 3). Debido a la diferencia en la posición del átomo de nitrógeno, el quinto asunto materia de la presente solicitud se podrá considerar como formalmente novedoso con respecto de D31.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicos o síndrome X.

La solución aportada por el quinto asunto materia de análisis se ubica en el suministro de 1,7-naftiridinas que desempeñan dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se identifica el documento D31 que hace referencia a 1,6-naftiridinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. El quinto asunto materia del análisis y la técnica más cercana difieren así en el posicionamiento del átomo de nitrógeno.

No obstante lo anterior, la variación en la posición del átomo de nitrógeno en un sistema de anillos hace parte de la rutina sintética de la persona experta en la materia que busca soluciones alternas. Por otro lado, aun cuando la solicitud haga referencia a un solo compuesto que tenga una estructura núcleo 1,7-naftiridina (por ejemplo reivindicación 51, tabla E) no se dan datos en el sentido de que este compuesto fuera en realidad sintetizado o sometido a prueba.

Por estas razones, no se cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Sexto Asunto Materia del Análisis

Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de quinolina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET Al) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)
D32: WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V;NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES;) 29 de Octubre, 1998 (1998-10-29)
D33: US 4 343 804 A (MUNSON, JR. ET AL) 10 de Agosto, 1982 (1982-08-10)

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

El Documento D13 hace referencia a un grupo de compuestos que se traslapan con el sexto asunto materia de análisis (tabla 14). Debido a que no existe una divulgación explícita de un compuesto que destruya la novedad, el sexto asunto materia de análisis se podrá considerar como novedoso des el punto de vista formal.

El documento D2 hace referencia a un grupo de compuestos divulgados en los documentos WO98/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el sexto asunto materia de análisis de la presente solicitud, y se reivindica su uso como antagonistas CRF (reivindicaciones 8 y 10 respectivamente). El documento D2 se refiere explícitamente a las quinolinas 9-fenilo sustituidas, que no tienen sin embargo la sustitución deseada en la posición 4.

El documento D30 por otra parte, divulga en el ejemplo 10 el 2-metil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-quinolina, que es destructor de la novedad para el sexto asunto materia de análisis. El documento D31 reivindica un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el sexto asunto materia de tratamiento de la presente solicitud. En particular, la tabla 1 se refiere a 9-fenilo (a-j) o 9-piridinilo (k-m) de quinolinas sustituidas. Entre los ejemplos divulgados, en 6 y 14 el grupo amino en la posición 4 del sistema de anillos de quinolina se sustituye por un grupo 2-piperidino-etilo y 2-morfolino-etilo respectivamente. Esta divulgación es destructora del criterio de novedad para el sexto asunto materia de análisis.

El documento D32 se refiere también al 9-fenilo o a las quinolinas sustituidas 9-piridinilo (tablas F-1 y F-2). Este documento divulga que lo correspondiente al grupo de la solicitud Q puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Sin embargo, en los ejemplos divulgados el grupo amino en la posición 4 del sistema de anillos de quinolinas se sustituye por un grupo de ciclopropilmetilo que no está cubierto por el presente asunto materia de análisis.

El documento D33 se refiere a 4-fenil/bencil-amino-9-fenil-quinolinas (tabla 1, ejemplos 55-57). Debido a que la sustitución aril-(alquil-)amino en la posición 4 del sistema de anillo de quinolina no se cubre en el presente asunto tratado, estos compuestos no son destructores de la novedad para el sexto asunto aquí tratado.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución dada por el sexto asunto se ubica en las quinolinas que ejercen tal actividad. Como técnica anterior más cercana se puede considerar el documento D32 o el D31 que se refieren a las quinolinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Se mencionó ya en el Punto 1) que los documentos D30 y D31 son destructores de la novedad para el sexto asunto aquí tratado. Incluso para el caso de que las objeciones contenidas en el Artículo 33(2) PCT se solucionen, el presente asunto no podrá considerarse como inventivo, ya que la técnica anterior enseña en muchos casos el uso de por ejemplo las 4-amino-9-fenil-(/piridinil-)quinolinas sustituidas por un medio cíclico saturado o parcialmente saturado. Con base en lo anterior el sexto asunto aquí tratado no cumple con los requerimientos en el Artículo 33(3) PCT.

Séptimo Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 67(parte)-98(parte), 114(parte), 116, 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirido[3,4-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 de Febrero 2002 (2002-02-26)

D34: REWCASTLE G W ET AL: "TYROSINE KINASE INHIBITORS. 10. ISOMERIC 4-U (3-BROMOPHENYL)AMINOPYRIDOUD-PYRIMIDINES ARE POTENT ATP BINDING SITE INHIBITORS OF THE TYROSINE KINASE FUNCTION OF THE EPIDERMAL GROWNTH FACTOR RECEPTOR" (INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA. 10. 4-U ISOMERICO (3-BROMOFENILO)AMINOPIRIDOUD-PIRIMIDINAS, QUE SON INHIBIDORES POTENTES DEL SITIO DE ENLACES ATP DE LA FUNCION DE TIROSINA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US. Vol. 39, No. 9, 26 de Abril, 1996 (1996-04-26), páginas 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

El documento D2 hace referencia a un grupo de compuestos divulgados en los documentos WO98/05166 y WO98/08846 (D30) que se traslapan con el séptimo asunto materia de la presente solicitud y reivindica su uso como antagonistas CRF (reivindicaciones 8 y 10 respectivamente). Sin embargo, como la estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidina no se divulgó explícitamente en ninguno de estos tres documentos, el séptimo asunto materia de la presente solicitud se puede considerar como formalmente novedoso.

Por otra parte, el documento D31 también reivindica un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el séptimo asunto materia de análisis de la presente solicitud. Este documento divulga explícitamente el pirido[4,5-d]pirimidinas (fórmula (p) y (q), A=N) sustituidos en su posición 9 por un anillo fenilo y en la posición 4 por un grupo ciclopropilmetilamino (tabla 3). Debido a la posición diferente del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina, el séptimo asunto materia de la presente solicitud se podrá considerar como formalmente novedoso.

El documento D34 es el único que divulga una estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidina. Sin embargo, debido a la presencia del sustitución bencilamino en la posición 4 y la sustitución faltante aril/herteroarilo en la posición 8, destruye la novedad para el séptimo asunto materia de análisis de la presente solicitud.

2) Artículo 33(3) PCT

Como se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud del suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el séptimo asunto materia de este documento está en el suministro de la pirido[3,4-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior más cercana se identificó el documento D31 que hace referencia al pirido[4,5-d]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. El séptimo asunto materia de análisis y la técnica anterior más cercana difieren aquí en el posicionamiento del átomo de nitrógeno del anillo de piridina.

Sin embargo, como se aprecia en el documento D34 la variación en la posición del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina hace parte de la rutina sintética de la persona experta en la técnica que busca soluciones alternas (ver compuestos 4-11).
Por otro lado, aun cuando la solicitud haga referencia a compuestos que tengan una estructura núcleo pirido[3,4-d]pirimidinas (por ejemplo, reivindicación 53, tabla G) no se aportan datos en el sentido de que estos compuestos fueran en realidad sintetizados o que fueran ensayados.
Por estas razones, no se cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

Octavo Asunto Materia de Análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 de Abril, 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D35: EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 de Noviembre, 2004 (2004-11-10)
D36: HECHT, SIDNEY M. ET AL: "Activation of cytokinins" (Activación de citoquininas) JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471
D37: ZHANG, HAN CHENG ET AL: "Preparation of 1-(tri-n-butilstannyl) furanoid glycals and their use in palladium-mediated coupling reactions" (Preparación de 1-(tri-n-butilestannilo) glicales furanoides y su uso en reacciones de acople mediadas por el paladium). TETRAHEDRON LETTERS, 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1993, XP002325472

Re Item V

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

1) Artículo 33(2) PCT

A partir de los documentos anteriormente citados de la técnica anterior D1 hace referencia tan solo a compuestos que tienen una estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina (columna 9 y 18).

El documento D2 se refiere a un grupo de compuestos cuya fórmula general se traslapa con el octavo asunto materia de análisis. Este documento divulga explícitamente el pirazolo[1,5-a]pirimidinas que se caracteriza por una sustitución de fenilo en la posición 9 y una sustitución ciclopropil-metil-amino en la posición 4. Sin embargo, debido a que la sustitución ciclopropil-metil-amino en la posición 4 no se ubica bajo la definición estructural de las entidades reivindicadas, el octavo asunto materia de análisis se considera como formalmente novedoso.

El documento D13 divulga en el ejemplo 8 como también en la tabla 7 y tabla 8 la estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina como una de las preferenciales. Sin embargo debido a la presencia de un grupo amino adicional en la sustitución cicloalquilo-alquilo del grupo amino de la estructura núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina, estos compuestos no son destructores de la novedad para el presente asunto materia de análisis.

El pirazolo[1,5-a]pirimidina 19 de D36 aun cuanto tiene una sustitución ciclopentilamino en la posición 4 se caracteriza por una sustitución de ribosa en la posición 9. Por razón de esta diferencia el octavo asunto materia de análisis se reconoce como novedoso con respecto de D36.

En forma similar en el D37, el pirazolo[1,5-a]pirimidina 2d se caracteriza por una sustitución 2,3-dihidrofuranilo en la posición 9 que no se ubica bajo la definición del asunto reivindicado; por lo tanto, el octavo asunto se reconoce como novedoso con respecto de D37.

2) Artículo 33(3) PCT

Según se mencionó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de otros compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

La solución aportada por el octavo asunto materia de este análisis está en el suministro de la pirazolo[1,5-a]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica más cercana que se identificó el documento D2 que hace referencia a pirazolo[1,5-a]pirimidinas como antagonistas CRF, útiles también para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X. La diferencia entre el octavo asunto y la técnica anterior más cercana está en la sustitución ciclopropilalquilamino de los ejemplos que aparecen en D2 lo cual no es tratado por el asunto reivindicado aquí.

Sin embargo, en la reivindicación 9 de D2 este medio se define generalmente como C_{3-8}Cicloalquilo, C_{3-8}Cicloalquilo- C_{1-6}alquilo, etc. De acuerdo con lo anterior, el octavo asunto no cumple con los requerimientos del Artículo 33 (3) PCT.

Re Item IV

Algunos documentos citados

Se hace referencia en este punto al documento D35, que puede considerarse como documento de la técnica anterior de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 33(2) PCT, por cuanto se publico con posterioridad a la fecha de presentación de la solicitud. Sin embargo debe tenerse especial cuidado si la prioridad es de la presente solicitud no se reivindica en forma valida ya que este documento tiene una prioridad anterior y es relevante para el octavo asunto aquí tratado.

Noveno asunto materia de análisis

Reivindicaciones 1(parte), 5(parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-66(parte), 99(parte), 117(parte)-145(parte): dirigidas a compuestos que tienen una estructura núcleo de pirazolo[4,3-d]pirimidina

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 de Mayo, 2001 (2001-05-09)
D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 de Marzo, 1998 (1998-03-05)
D38: US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 de Mayo, 2000 (2000-05-09)
D39: WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril, 2001 (2001-04-05)
D40: WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 de Abril, 2001 (2001-04-05)
D41: WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 de Agosto, 1997 (1997-08-14)
D42: JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 de Marzo, 1986 (1986-03-24)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1)Artículo 33(2) PCT

El documento D2 reivindico el uso de pirazolo[4,3-d]pirimidinas divulgado en WO97/29109 (D41) como antagonista CRF. En ambos casos las pirazolo[4,3-d]pirimidinas se caracterizan por una sustitución fenilo o piridinilo en la posición 9 y una sustitución ciclopropilmetilamino en la posición 4, que no esta cubierta por el presente asunto de análisis. El asunto número 9 puede por lo tanto considerarse como formalmente novedoso. Con respecto de D2 y D41.

El documento D27 divulga el pirazolo [4,3-d] pirimidinas de la fórmula I-E (página 6). Sin embargo, no se hace ninguna mención directa en los ejemplos.

El documento D38 divulga en la tabla 8 una serie de pirazolo[4,3-d]pirimidinas sustituidas en la posición 9 por un anillo de fenilo y en la posición 4 por un grupo ciclobutilamino. Estos compuestos son destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.
El documento D39 divulga en la página 72 ejemplo 522 el cual es destructor de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.
El documento D40 divulga en la tabla de los ejemplos los compuestos 29, 52, 53, 55, 71 y 81 destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado.
El documento D42 hace referencia a la sustitución benziloxi de 9-fenilo-pirazolo[4,3-d]pirimidinas.

2) Artículo 33(3)PCT
Según se indicó anteriormente, el problema técnico objetivo de la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.
La solución apostada por el noveno asunto aquí tratado esta en el suministro de pirazolo[4,3-d]pirimidinas que tienen dicha actividad. Como técnica anterior mas cercana se pueden considerar el D38 o el D41 que hacen referencia al pirazolo[1,5-a]pirimidinas como antagonista CRF, útiles también para el tratamiento de la diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.
Como se menciono anteriormente los documentos D38, D39 y D40 son destructores de la novedad para el noveno asunto aquí tratado. Incluso para el caso en el que se soluciones las objeciones sobre novedad, el presente asunto aquí tratado no se puede reconocer como inventivo puesto que la técnica anterior (D2, D38 y D41) ya enseño el suministro de pirazolo[4,3-d]pirimidinas y su uso para el tratamiento de diabetes, enfermedades metabólicas o síndrome X.

Por otra parte, aun cuando la aplicación haga referencia a compuestos que tienen una estructura núcleo pirazolo[4,3-d]pirimidinas (por ejemplo reivindicaciones 54, 55, tabla K), no se aportan datos en el sentido de que estos compuestos estuvieran en realidad sintetizados o que hubieran sido probados.

Por estas razones, no se cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 33(3) PCT.

<u>Décimo asunto materia de análisis</u>
Reivindicaciones 1(parte),5 (parte)-31(parte), 37(parte), 41(parte)-98(parte), 117 (parte)-145(parte): dirigido a compuestos que se ubican bajo la definición de la reivindicación 1 pero que no son cubiertos por los asuntos previamente antes mencionado.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 Abril 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 Mayo 2001 (2001-05-09)
D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, No 05, 14 de Septiembre, 2000 (2000-09-14) y JP2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 de Febrero, 2000 (2000-02-08)
D4: EP-A- 1 040831 (PFIZER PROD INC) 4 de Octubre, 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 de Enero, 2003 (2003-01-14)
D20: US-A- 6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 de Agosto, 2000 (2000-08-22)
D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES". (SINTESIS, AFINIDAD DE ENLACE DEL RECEPTOR DEL FACTOR LIBERADOR DE LA CORTICOTROPINA Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS DEL TRIAZOLO-, IMIDAZO- Y PIRROLOPIRIMIDINAS Y -PIRIDINAS). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, No. 5, Marzo 11 de 1999 (1999-03-11), páginas 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623
D43: MUELLER C E ET AL: "7-Deaza-2-phenyladenines: Structure-Activity Relationships of Potent A1 Selective Receptor Antagonists". (7-Deaza-2- feniladeninas: Relación Estructura–Actividad de los Antagonistas Receptores Selectivos Potentes A1). JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US Vol. 33 no. 10, 1990 paginas 2822-2828, XP00229257
D44: WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT STEP) 14 de Octubre, 1999 (1999-10-14)
D45: WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 de Marzo, 2002 (2002-03-14)

Re Item V

Declaración motivada con respecto de la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Las reivindicaciones 1, 37 y 67 cubren el asunto que sobre pasa los nueve asuntos materia de análisis definidos previamente. Cada uno de los documentos D1-D4, D13, D20, D23, D43 y D45 divulgan estructuras que podrían ser relevantes. Por otra parte D44 divulga ejemplos 2f-2i, 5b y 6f-6i que son destructores de la novedad para la reivindicación 32. Debido a que algunos de estos documentos se refieren a antagonistas CRF que tienen la misma actividad que lo reivindicado, se objetan otros aspectos de las reivindicaciones 1, 32 y 67 de acuerdo con lo previsto en el Artículo 33(3) PCT.

Por otra parte, debe mencionarse que tales estructuras no cubiertas por el noveno asunto materia de análisis mencionados previamente no están suficientemente divulgados y por lo tanto se objetan al tenor de lo dispuesto en el Artículo 5 PCT (Consultar también Punto VIIIa).

Re Item V

Artículo 34(4)(a)(I) PCT/ Regla 67.1 (iv) PCT

Para la evaluación de estas reivindicaciones 118-133 sobre el tema de si son aplicables para la industria, no existen criterios unificados en los países contratantes del PCT. La patentabilidad puede también estar en función de la fórmulación de la reivindicaciones. El EPO, por ejemplo no reconoce como aplicable a nivel industrial el asunto tratado de las reivindicaciones para el uso de un compuesto utilizado en tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento utilizado en un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud Internacional

a) Artículo 5/6 PCT

Las reivindicaciones actuales 1, 5-31, 37, 41-98 y 117-145 se relacionan con un número extremadamente grande de compuestos/métodos posibles.

En efecto, las reivindicaciones contienen demasiadas opciones y variables que carecen de claridad (y no son concisas) dentro de la significación que aparece en el Artículo 6 PCT, dando lugar a que la búsqueda significativa de las reivindicaciones sea imposible.

Por otro lado, el soporte dentro de la significación del Artículo 6 PCT y/o divulgación dentro de la significación del Artículo 5 PCT debe encontrarse para una proporción demasiado pequeña de los compuestos/ métodos reivindicados. En el caso que nos ocupa, la reivindicaciones en estas condiciones carecen de soporte, y la solicitud carece igualmente de divulgación, de tal suerte que es imposible hacer una búsqueda significativa a través de todo el alcance reivindicado.

Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que demuestran que están debidamente sustentadas y divulgadas.

b) Artículo 33(3)/6 PCT

Debe tenerse que las variaciones limitadas en el patrón de sustitución de los compuestos reivindicados de los ejemplos divulgados, no justifican el alcance de las reivindicaciones **(Artículo 6 PCT: totalmente sustentado por la descripción).**

Al solicitante le asisten derechos de reivindicar solamente las modificaciones obvias de lo que fue descrito (variaciones íntimamente relacionadas), ya que las reivindicaciones deberán presentar una generalización razonable de los ejemplo dados en la sección de descripción; es decir, la características técnicas estipuladas en la descripción/ ejemplos deberán ser características esenciales del invento descrito y deberán coincidir con las utilizadas para definir el invento en las reivindicaciones. El motivo de ello es que el problema que debe resolverse **deberá manejarse utilizando todo el alcance del asunto materia de la reivindicación** (es decir que cada uno de los compuesto se pueda ubicar dentro de su alcance) y no tan solo compuestos individualmente ensayados, especialmente por cuanto el problema puede ser observado en el aporte de compuestos que actúen en un sistema biológico (es decir en un sistema que dependa de parámetros muy distintos). Si este no fuera el caso, un invento podría ampliarse arbitrariamente hasta alcanzar cualquier limite sin consideración de otros factores, ya sea que los compuestos solucione en realidad el problema o no que tenga deber con el invento.

mPS|CAG|170

PATENT C OPERATI N TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1 900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
COZEN IP DEPT.
DEC 29 2005
DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 71.WO1 152174	IMPORTANT NOTIFICATION
Date of mailing (day/month/year) 23.12.2005	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2004/022417	13.07.2004	14.07.2003

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Hebert, W Tel. +49 89 2399-2152

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

171

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 71.WO1	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2004/022417	International filing date *(day/month/year)* 13.07.2004	Priority date *(day/month/year)* 14.07.2003

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

C07D487/04, C07D473/00, C07D498/04, C07D471/04, C07D215/22, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/4375, A61K31/47, A61P3/00, A61P3/10

Applicant

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. 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 28 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 93 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	Date of completion of this report
11.02.2005	23.12.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Papathoma, S Telephone No. +49 89 2399-7536

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

475

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/US2004/022417

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	
1-263	as originally filed
Claims, Numbers	
1-145	received on 04.10.2005 with letter of 29.09.2005
Drawings, Sheets	
1/4-4/4	as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/022417

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. 1(part), 5(part)-31(part), 37 (part), 41(part)-98(part), 117(part)-145(part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 118-133 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1(part), 5(part)-31(part), 37 (part), 41(part)-98(part), 117(part)-145(part)

☐ 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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/022417

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
   - ☐ restricted the claims.
   - ☒ paid additional fees.
   - ☐ paid additional fees under protest.
   - ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos. .

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	16-24,51-59,83-91,99-116
	No:	Claims	1-15,25-50,60-82,92-98,117-145
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-145
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-117, 134-145
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/022417

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

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, Item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☒ a sequence listing

   ☒ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☒ in written format

   ☒ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☒ contained in the international application as filed

   ☒ filed together with the international application in computer readable form

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination

   ☐ received by this Authority as an amendment on

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional observations, if necessary:

Re Item III

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

Claims 118-133 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

The application refers to compounds of the general formula (I) suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

This Authority considers that there are at least 9 inventions covered by the claims indicated as follows:

1. Claims 1(part), 2-4, 5(part)-31(part), 32-36, 37(part), 38-40, 41(part)-66(part), 99(part), 100-109, 111(part), 112-113, 117(part)-145(part): directed to compounds having a pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure,
2. Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a purin core structure,
3. Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a triazolo[4,5-d]pyrimidine core structure,
4. Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 110, 111(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a isoxazolo[4,5-d]pyrimidine core structure,
5. Claims 67(part)-98(part), 114(part), 115, 117(part)-145(part): directed to compounds having a 1,7-naphthyridine core structure,
6. Claims 67(part)-98(part), 114(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a quinoline core structure,
7. Claims 67(part)-98(part), 114(part), 116, 117(part)-145(part): directed to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure,
8. Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure, and
9. Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part): directed to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure.

Furthermore, **each of the above groups may be further divided to 3 subgroups,** where Q is defined as a) NH or NR_4, b) O or c) S, SO or SO_2 respectively.

The prior art relevant for the question of Unity of the present subject-matter has been identified as documents D1-D4, which refer to compounds with the same characteristic structural features and the same activity as of the claimed entities:

a) document D1:

D1: US-B-6 552 192 B1 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treatment of diabetes (see column 19, lines 14, 47 and column 20 lines 7-8), which according to the definition of A, R^6 (as -X-R^6, with X being NH or NAlk, O or S, R^6 event. substituted cycloalkyl or cycloheteroalkyl) and R^9 (event. substituted aryl or heteroaryl) overlap with the claimed entities,

b) document D2:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treatment of syndrome X (see abstract and paragraphs 20-22), which according to the definition of A and R^5 eg. in the compounds of claims 3 and 5, of B and R^5 in the compounds of claims 6 and 10, and B and Z-R^5 in the compounds of claims 7 and 8 overlap with the claimed entities (see also claim 14, page 47, lines 16-17 or page 48, lines 15-16),

c) document D3:

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)

refer to compounds of the formula (I) suitable for the treament of diabetes (see abstract), which according to the definition of J and Ar overlap with the claimed entities, and

d) document D4:

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

refer to compounds suitable for the treatment of diabetes (see claim 10), which according to the definition of B and R^5 eg. in the compounds of the formula II of claim 3 overlap with the claimed entities (see also claim 9, page 9 lines 11 and 25-26).

Regarding the above references, all the cited documents disclose a fused ring system substituted at the same as the claimed ones positions with the same type of substitution. Thus, **the specific substitution pattern,** as claimed in the present application and which could have been considered as the unifying feature between the previously mentioned groups of inventions, **is known by the prior art for fused ring systems falling under the general definition given in claims 1, 32,37 and 67.**

Due to the above, cited groups 1-9 (as well as in some cases their corresponding subgroups) can not be considered anymore to be linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT.

On the other hand, each of the fused ring system (groups 1-9) in combination with the specific substitution pattern (Q is a) NH or NR_4, b) O or c) S, SO or SO_2) can be regarded as the special unifying technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT, and the technical contribution thereof over the prior art.

1rst Subject-Matter:

Claims 1(part), 2-4, 5(part)-31(part), 32-36, 37(part), 38-40, 41(part)-66(part), 99(part), 100-109, 111(part), 112-113, 117(part)-145(part):

directed to compounds having a pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B-6 552 1921 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D5: US-A-4 139 705 (DUNBAR JOSEPH E ET AL) 13 February 1979 (1979-02-13)

D6: WO 94/13677 A (PFIZER ; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 23 June 1994 (1994-06-23)

D7: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311323 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2417080

D8: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311324 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2416396

D9: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311325 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415906

D10: DATABASE CHEMCATS [Online] 9 May 2003 (2003-05-09), XP002311326 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2415108

D11: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311327 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246300

D12: DATABASE CHEMCATS [Online] 25 April 2003 (2003-04-25), XP002311328 retrieved from CHEMCATS accession no. 2003:2246299

D13: US-B-6 506 7621 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the cited in the Search Report documents:

a) D1 discloses compounds of the formula I suitable for the treatment of diabetes. However, according to the definition of the claimed in D1 entities, the 5-membered ring fused to piperidine contains only one nitrogen. Therefore, with respect to D1 novelty under Article 33(2) PCT is acknowledged for the 1rst subject-matter.

b) D2 discloses in claim 14, page 47, lines 16-17 the compound:

butyl-cyclopropylmethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,,6-trichlorophenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amine,

which because of the cyclopropyl substitution not embraced by the definition of the (hetero-)cycloalkyl substitution of the claimed compounds is not novelty destroying for the present subject-matter.

c) D3 discloses compounds of the formula I suitable for the treatment of diabetes. However in the fused ring system, the 5-membered ring fused to the piperidine is a thiophene. Therefore, with respect to D3 novelty under Article 33(2) PCT is acknowledged for the 1rst subject-matter.

d) D4 discloses compounds of the formula II suitable for the treatment of diabetes (claim 10) and in particular the compound of claim 9, page 9 lines 25-26:

butyl-cyclopropymethyl-[6-methyl-3-methylsulfanyl-1-(2,4,,6-trichlorophenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amine,

which because of the cyclopropyl substitution not embraced by the definition of the (hetero-)cycloalkyl substitution of the claimed compounds is not novelty destroying for the present subject-matter.

e) D5 discloses the compounds:

4-(2-(4-morpholinyl)-ethyl)-thio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and

1-(4-chlorophenyl)4-((2-(4-morpholinyl)-ethyl)-thio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine which are novelty destroying for the 1rst subject-matter.

f) D6 discloses the compounds in page 20 line 20, page 21 line 25 and page 22, line 23 which are novelty destroying for the 1rst subject-matter. (see Point 2))

g) Documents D7-D12 disclose compounds which are novelty destroying for the 1rst subject-matter.

h) Document D13 discloses compounds of the formula VII suitable for the treatment of diabetes (see claims 39, 52, 76, 89 and 95), which however differ from the claimed entities in that the second nitrogen of the substitution at the 4-position of the 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl fused ring system does not form part of a ring. The present subject-matter is thus novel over D13.

2) Article 33(3) PCT

Compounds suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X are already known by the prior art (see documents D1-D4 and D13).
The objective problem underlying the present application is thus "the provision of further compounds suitable for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X".

Alternative solutions to a known technical problem can be considered as inventive when it can be shown that they do not derive from the prior art in an obvious manner and that they indeed solve the problem eventually showing an unexpected effect.

With respect to the question whether the subject matter of the present application provides a "real" solution to the technical problem mentioned above, the biological tests provided in table 8 (pages 187-188) and table 10 (page 263) show that a restricted number -2 compounds: A194 and A214 in the inhibition of glucose excursion and one compound: A5 in the RUP3 dose response- have the claimed activity.

With respect to the information given from the prior art and the question whether the solution provided by the present application can be derived in an obvious manner, this Authority considers the claimed compounds as structurally close related to the entities

disclosed in the prior art.

Reference is made to this point to document D6 which is considered to be the closest prior art. This document refers to CRF antagonists without a specific mention of diabetes or syndrome X. However, as seen in documents D2 and D4, the CRF antagonists disclosed there are suitable for the treatment of syndrome X and diabetes respectively.

D6 is thus not only novelty destroying but furthermore relevant for the inventive merit of the present subject-matter. The variation in the substitution of the pyrazolo[3,4-d]pyrimidine core structure as defined in the claims is thus regarded as part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions and therefore does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Even in the case that the novelty of the present subject-matter could be established by a clear deviation of the present subject-matter with respect to the prior art, in order to acknowledge inventiveness further data will be required,
a) which show unexpected effects with respect to the closest prior art
b) but also which establish the claimed activity throughout the whole claimed range.

2nd Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part):

directed to compounds having a purine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D14: US-A-4 189 579 (BEGIN, LOUIS E ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19)

D15: THOMPSON R D ET AL: "N6,9-DISUBSITUTED ADENINES: POTENT, SELECTIVE ANTAGONISTS AT THE A, ADENOSINE RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 9, 1991, pages 2877-2882,

182

XP002048672 ISSN: 0022-2623

D16: PRESS, JEFFERY B. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationship of 6-substituted purine derivatives as novel selective positive inotropes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 35(24), 4509-15 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002325466

D17: WO 03/032989 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 24 April 2003 (2003-04-24)

D18: WO 2004/000843 A (ASTRAZENECA AB; BAILEY, ANDREW; PAIRAUDEAU, GARRY; PATEL, ANIL; THOM,) 31 December 2003 (2003-12-31)

D19: WO 02/098878 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; LIU, RUIPING; HESS, HANS-JUERGEN,) 12 December 2002 (2002-12-12)

D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Documents D1, D2, D4, D13 (table 5), D14 (claim 1), D16, D19 and D20 (examples 101-104 and tables 15, 17 and 18) refer to purines with similar structural features as the ones claimed in the present application (overlapping formulae). Their exemplified compounds, however, are not novelty destroying for the 2nd subject-matter.

However, compound 30 (table I) of D15 and particular compounds in pages 37 and 38 of D17 are novelty destroying for the 2nd subject-matter.

---

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases

or syndrome X.
The solution provided by the 2nd subject-matter lies in the provision of purines having said activity. As closest prior art can be considered D20 referring to purines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The difference between the 2nd subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino- substitution in D20 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, a cyclopropyl ring -which is not covered by the 2nd subject-matter- and eg. a cyclobutyl ring -covered by the 2nd subject-matter- are close alternatives in the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions. This can also be seen in the general definition of the compounds of D20, where the R^6/R^7 substituents are defined as C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-12}cycloalkylalkyl etc. On that basis, the 2nd subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item IV

Certain documents cited

Furthermore it has to be mentioned that document D18 can not be considered as prior art document according to the Article 33(2) PCT, because it is published after the priority day and before the filing day of the application. However care should be taken when entering the regional phase, because this document could be relevant for the examination, as it discloses in page 12 example 3, which is novelty destroying for the present subject-matter.

3rd Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part):

directed to compounds having a triazolo[4,5-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)
D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)
D21: BAINDUR, NAND ET AL: "Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-

Trisubstituted 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidines" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY , 5(5), 653-659 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2003, XP002325467

D22: ESCHER, ANDRE ET AL: "Cyclopentylamine substituted triazolo[4,5-d]pyrimidine: implications for binding to the adenosine receptor" TETRAHEDRON LETTERS , 32(29), 3583-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1991, XP002325468

D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 March 1999 (1999-03-11), pages 833-848, XP001083941 ISSN: 0022-2623

D24: BETTI LAURA ET AL: "Novel 3-aralkyl-7-(amino-substituted)-1,2,3-triazolo(4,5-d)pyrimidines with high affinity toward A1 adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 5, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 668-673, XP002325469 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Documents D2, D4, D13 (examples 10, 11; table 9) and D24 refer to triazolo[4,5-d]pyrimidines with similar structural features as the ones claimed in the present application (overlapping formulae). Their exemplified compounds, however, are not novelty destroying for the 3rd subject-matter.

On the other hand, documents D20-D23 disclose novelty destroying subject-matter:
a) examples 637-640 of table 19 of D20 (with a further reference to triazolo[4,5-d]pyrimidines in the examples 154, 191, 201-203, 269 and in the tables 16, 19 and 20)
b) the compounds with the entry nr. 12, 20, 28, 36, 52, 60, 68 and 76 in table 1 of D21,

c) compound 2 of D22, and
d) compound 4s in table 1 of D23.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 3rd subject-matter lies in the provision of triazolo[4,5-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art can be considered either D20 or D23 referring to triazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

As mentioned above documents D20-D23 are novelty destroying for the 3rd subject-matter. Even in the case that the novelty objections are overcome, the present subject-matter can not be acknowledged as inventive, since the prior art (D2, D13, D20, and D23) has already taught the provision of triazolo[4,5-d]pyrimidines and their use in the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. For this reason, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

4th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 110, 111(part), 117(part)-145(part):

directed to compounds having a isoxazolo[4,5-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D25: WO 00/11003 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2 March 2000 (2000-03-02)

D26: DESIMONI, GIOVANNI ET AL: "Polynuclear isoxazole types. I. Isoxazolo[4,5-d]pyrimidines" TETRAHEDRON , 23(2), 675-80 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1967, XP002325470

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

The general formula disclosed in documents D2 and D27 overlaps with the 4th subject-matter. However, due to the absence of explicit examples, the 4th subject-matter can be considered as formally novel.

Document D25 refers to isoxazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists. In particular, table 1 discloses the phenyl substitution at the 9-position and the cyclopropyl-alkyl-amino/oxy-substitution at the 4-position of the ring system. As the cyclopropyl substitution is not covered by the present subject matter, the 4th subject-matter can be considered as formally novel.

D26 discloses 4-phenyloxy- (4b) or 4-phenylamino- (4g) 9-phenyl-isoxazolo[4,5-d]pyrimidines. Since the aryl-amino-/oxy- substitution at the 4-position of the isoxazolo[4,5-d]pyrimidine ring system is not covered by the present subject-matter, these compounds are not novelty destroying for the 4th subject-matter.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 4th subject-matter lies in the provision of isoxazolo[4,5-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D25 referring to isoxazolo[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The difference between the 4th subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino-/oxy- substitution in D25 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, a cyclopropyl ring -which is not covered by the 4th subject-matter- and eg. a cyclobutyl ring -covered by the 4th subject-matter- are close alternatives in the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions. This can also be seen in the general definition of the compounds of D25, where the R^{6a}/R^{7a} substituents are defined as C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-}

alkyl etc. On that basis, the 4th subject matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

5th Subject-Matter:

Claims 67(part)-98(part), 114(part), 115, 117(part)-145(part): directed to compounds having a 1,7-naphthyridine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D28: US-A-5 952 504 (YOO ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14)

D29: HERSPERGER R ET AL: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, pages 675-682, XP002234191 ISSN: 0022-2623

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the above documents, D28 and D29 refer to 1,7-naphthyridines. However, in case of D28 this core structure is substituted by a phenyl-(alkyl-)amino instead of a cycloalkyl-(alkyl-)amino group at the 4-position, while in D29 this type of substitution is missing.

On the other hand documents D2, D30 and D31 refer to compounds whose general definition overlapps with the 5th subject-matter:

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 5th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). However, although disclosing a 1,8-naphthyridine core structure, a 1,7-naphthyridine core

structure was not explicitly disclosed in any of these three documents. The 5th subject-matter of the present application can thus be regarded as formally novel with respect to D2 and D30.
Furthermore, document D31 also claims a group of compounds whose general formula overlaps with the 5th subject-matter of the present application. It discloses explicitly 1,6-naphthyridines (formulae (p) and (q), A=CH) substituted at their 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclopropylmethylamino group (table 3). Due to the difference at the position of the nitrogen atom, the 5th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel with respect to D31.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
The solution provided by the 5th subject-matter lies in the provision of 1,7-naphthyridines having said activity. As closest prior art is identified document D31 referring to 1,6-naphthyridines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The 5th subject matter and the closest prior art thus differ in the positioning of the nitrogen atom.

However, the variation in the position of the nitrogen atom in a ring system is part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions.
Furthermore, although the application makes reference to a single compound having a 1,7-naphthyridine core structure (eg. claim 51, table E) no data is given that this compound was indeed synthesised nor was tested.

For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

8th Subject-Matter:

Claims 67(part)-98(part), 114(part), 117(part)-145(part):
directed to compounds having a quinoline core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003

(2003-01-14)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

D32: WO 98/47874 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; HUANG, CHARLES;) 29 October 1998 (1998-10-29)

D33: US 4 343 804 A (MUNSON, JR. ET AL) 10 August 1982 (1982-08-10)

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Document D13 makes reference to a group of compounds overlapping with the 6th subject-matter (table 14). Since there is no explicit disclosure of a novelty destroying compound, the 6th subject-matter can be considered as formally novel.

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 6th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). D2 explicitly refers to 9-phenyl substituted quinolines, which, however, do not have the desired substitution at the 4-position.

D30 on the other hand, discloses in example 10 the 2-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-8-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-quinoline, which is novelty destroying for 6th subject-matter.

D31 claims a group of compounds whose general formula overlappe with the 6th subject-matter of the present application. In particular, table 1 refers to 9-phenyl (a-j) or 9-pyridinyl (k-m) substituted quinolines. Amongst the disclosed examples, in 6 and 14 the amino group at the 4-position of the quinoline ring system is substituted by a 2-piperidino-ethyl and 2-morpholino-ethyl group respectively. This disclosure is novelty destroying for the 6th subject-matter.

D32 also refers to 9-phenyl or 9-pyridinyl substituted quinolines (tables F-1 and F-2).It discloses that the corresponding to the application Q group can be a nitrogen, oxygen or sulphur. However, in the disclosed examples the amino group at the 4-position of the quinoline ring system is substituted by a cyclopropylmethyl group not covered by the present subject-matter.

D33 refers to 4-phenyl/benzyl-amino-9-phenyl-quinolines (table 1, examples 55-57). Since the aryl-(alkyl-)amino substitution at the 4-position of the quinoline ring system is not

covered by the present subject-matter, these compounds are not novelty destroying for the 6th subject-matter.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 6th subject-matter lies in the provision of quinolines having said activity. As closest prior art can be considered either document D32 or document D31 referring to quinolines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

It is already mentioned under Point 1) that documents D30 and D31 are novelty destroying for the 6th subject-matter. Even in the case that the objections under Article 33(2) PCT are overcome, the present subject matter can not be considered as inventive: the prior art has taught in many cases the use of eg. 4-amino-9 phenyl-(/pyridinyl-)quinolines substituted by a saturated or partly saturated cyclic moiety at the amino group. On that basis the 6th subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

7th Subject-Matter:

Claims 67(part)-98(part), 114(part), 116, 117(part)-145(part):
directed to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D30: WO 98/08846 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D31: US 6 350 750 B1 (DEN HARTOG JACOBUS A. J ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26)

D34: REWCASTLE G W ET AL: "TYROSINE KINASE INHIBITORS. 10. ISOMERIC 4-Ú(3-BROMOPHENYL)AMINOPYRIDOÚD-PYRIMIDINES ARE POTENT ATP BINDING SITE INHIBITORS OF THETYROSINE KINASE FUNCTION OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 9, 26 April 1996

(1996-04-26), pages 1823-1835, XP000671261 ISSN: 0022-2623

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

Document D2 makes reference to a group of compounds disclosed in documents WO98/05166 and WO98/08846 (D30) overlapping with the 7th subject-matter of the present application and claims its use as CRF antagonists (claim 8 and 10 respectively). However, as a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure was not explicitly disclosed in any of these three documents, the 7th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel.

Furthermore, document D31 also claims a group of compounds whose general formula overlaps with the 7th subject-matter of the present application. It discloses explicitly pyrido[4,5-d]pyrimidines (formulae (p) and (q), A=N) substituted at their 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclopropylmethylamino group (table 3). Due to the different position of the nitrogen atom in the pyridine ring, the 7th subject-matter of the present application can be regarded as formally novel.

Document D34 is the only document disclosing a pyrido[3,4-d]pyrimidine core structure. However, due to the presence of a benzylamino substitution at the 4-position and the missing aryl/hetereoaryl substitution at the 8-position, it is not novelty destroying for the 7th subject-matter of the present application.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 7th subject-matter lies in the provision of pyrido[3,4-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D31 referring to pyrido[4,5-d]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The 7th subject matter and the closest prior art thus

differ in the positioning of the nitrogen atom of the pyridine ring.

However, as shown by document D34 the variation in the position of the nitrogen atom in the pyridine ring is part of the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternative solutions (see compounds 4-11).
Furthermore, although the application makes reference to compounds having a pyrido[3,4-d]pyrimidines core structure (eg. claim 53, table G) no data is given that these compounds were indeed synthesised nor any of them were tested.
For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

8th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part):

directed to compounds having a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D35: EP 1 475 094 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE) 10 November 2004 (2004-11-10)

D36: HECHT, SIDNEY M. ET AL: "Activation of cytokinins" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY , 250(18), 7343-51 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1975, XP002325471

D37: ZHANG, HAN CHENG ET AL: "Preparation of 1-(tri-n-butylstannyl) furanoid glycals and their use in palladium-mediated coupling reactions" TETRAHEDRON LETTERS , 34(10), 1571-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1993, XP002325472

Re Item V

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

1) Article 33(2) PCT

From the above cited prior art documents D1 makes only a reference to compounds with a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure (column 9 and 18).

Document D2 refers to a group of compounds whose general formula overlapps with the 8th subject matter. It discloses explicitly pyrazolo[1,5-a]pyrimidines characterised by a phenyl substitution at the 9-position and a cyclopropyl-methyl-amino substitution at the 4-position. However, since the cyclopropyl-methyl-amino substitution at the 4-position does not fall under the structural definition of the claimed entities the 8th subject-matter is regarded as formally novel.

D13 discloses in example 8 as well as in table 7 and 8 the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure as one of the preferred ones. However due to the presence of an additional amino group in the cycloalkyl-alkyl substitution of the amino group of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core structure these compounds are not novelty destroying for the present subject-matter.

The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 19 of D36 although having a cyclopentylamino substitution at the 4-position is characterised by a ribose substitution at the 9-position. Due to this difference the 8th subject matter is acknowledged as novel with respect to D36.

Similarly in D37, the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 2d is characterised by a 2,3-dihydrofuranyl substitution at the 9-position which does not fall under the definition of the claimed subject-matter. Therefore, the 8th subject matter is acknowledged as novel with respect to D37.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

The solution provided by the 8th subject-matter lies in the provision of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidines having said activity. As closest prior art is identified document D2 referring to pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X. The difference between the 8th subject matter and the closest prior art lies in the cyclopropylalkylamino- substitution of the examples in D2 which is not covered by the claimed subject-matter.

However, in claim 9 of D2 this moiety is generally defined as C_{3-8}cycloalkyl, C_{3-8}cycloalkyl-C_{1-8}alkyl, etc. On that basis, the 8th subject matter does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item IV

Certain documents cited

Reference is made at this point to document D35, which can not be considered as prior art document according to the Article 33(2) PCT, because it is published after the filing day of the application. However care should be taken if the priority of the present application is not validly claimed as this document has an earlier priority and its relevant for the 8th subject-matter.

9th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-66(part), 99(part), 117(part)-145(part):

directed to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure

Reference is made to the following documents:

D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)

D27: WO 98/08847 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 5 March 1998 (1998-03-05)

D38: US 6 060 478 A (GILLIGAN ET AL) 9 May 2000 (2000-05-09)

D39: WO 01/23387 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05)

D40: WO 01/23388 A (NEUROGEN CORPORATION; PFIZER INC; DARROW, JAMES, W; DE LOMBAERT, STEPH) 5 April 2001 (2001-04-05)

D41: WO 97/29109 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC; CHEN, CHEN; WEB) 14 August 1997 (1997-08-14)

D42: JP 61 057587 A (SHIONOGI & CO LTD) 24 March 1986 (1986-03-24)

Re Item V

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

---

1) Article 33(2) PCT

Document D2 claims the use of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines disclosed in WO97/29109 (D41) as CRF antagonists. In both cases the pyrazolo[4,3-d]pyrimicines are characterised by a phenyl or pyridinyl substitution at the 9-position and a cyclopropylmethylamino substitution at the 4-position, which is not covered by the present subject matter. The 9th subject matter can therefore be considered as formally novel with respect to D2 and D41.

Document D27 discloses pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of the formula I-E (page 6). However, no direct mention is made in the examples.

Document D38 discloses in table 8 a series of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines substituted at the 9-position with a phenyl ring and at the 4-position with a cyclobutylamino group. These compounds are novelty destroying for the 9th subject matter.
Document D39 discloses in page 72 example 522 which is novelty destroying for the 9th subject matter.
Document D40 discloses in the table of the examples, compounds 29, 52, 53, 55, 71 and 81 which are novelty destroying for the 9th subject-matter.
Document D42 makes reference to the benzyloxy substitution of 9-phenyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidines.

2) Article 33(3) PCT

As already mentioned, the objective technical problem of the present application is the provision of further compounds useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
The solution provided by the 9th subject-matter lies in the provision of the pyrazolo[4,3-d]pyrimidines having said activity. As closest prior art can be regarded either D38 or D41 referring to pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as CRF antagonists, also useful for the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.
As mentioned above documents D38, D39 and D40 are novelty destroying for the 9th subject-matter. Even in the case that the novelty objections are overcome, the present subject-matter can not be acknowledged as inventive since the prior art (D2, D38 and D41) has already taught the provision of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines and their use in the treatment of diabetes, metabolic diseases or syndrome X.

Furthermore, although the application makes reference to compounds having a pyrazolo[4,3-d]pyrimidine core structure (eg. claims 54, 55, table K) no data is given that these compounds were indeed synthesised nor any of them were tested.

For these reasons, the requirements of Article 33(3) PCT are not fulfilled.

10th Subject-Matter:

Claims 1(part), 5(part)-31(part), 37(part), 41(part)-98(part), 117(part)-145(part): directed to compounds falling under the definition of claim 1, 37 and 62 but not covered by the previously mentioned subject-matters.

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 192 (HANUS JAN ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22)
D2: EP-A-1 097 709 (PFIZER PROD INC) 9 May 2001 (2001-05-09)
D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 05, 14 September 2000 (2000-09-14) & JP 2000 038350 A (YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD), 8 February 2000 (2000-02-08)
D4: EP-A-1 040 831 (PFIZER PROD INC) 4 October 2000 (2000-10-04)
D13: US-B1-6 506 762 (HORVATH RAYMOND F ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14)
D20: US-A-6 107 301 (ALDRICH ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22)
D23: CHORVAT R J ET AL: "SYNTHESIS, CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR RECEPTOR BINDING AFFINITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF TRIAZOLO-, IMIDAZO- AND PYRROLOPYRIMIDINES AND -PYRIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 5, 11 March 1999 (1999-03-11), pages 833-848, XP001093941 ISSN: 0022-2623
D43: MUELLER C E ET AL:"7-Deaza-2-phenyladenines:Structure-Activity Relationships of Potent A1 Selective Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1990, pages 2822-2828, XP002229257
D44: WO 99/51599 A (NEUROGEN CORPORATION; GE, PING; HORVATH, RAYMOND, F; DE LOMBAERT, STEP) 14 October 1999 (1999-10-14)
D45: WO 02/19975 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IKEDA, AKIKO; OKUYAMA, SHIGERU; SHIBAS) 14 March 2002 (2002-03-14)

Re Item V

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

Claims 1, 37 and 67 cover subject-matter which extends beyond the 9 subject-matters previously defined. Each of the documents D1-D4, D13, D20, D23, D43 and D45 disclose structures which could be relevant. Furthermore D44 discloses examples 2f-2i, 5b and 6f-6l which are novelty destroying for claim 32. As some of these documents refer to CRF antagonists having the same activity with the claimed one, also other aspects of claims 1, 32 and 67 are objected under Article 33(3) PCT.

Furthermore, it has to be mentioned that such structures not covered by the 9 subject-matters previously mentioned are not sufficiently disclosed and therefore are objected

under Article 5 PCT (see also Point VIIIa)).

Re Item V

Article 34(4)(a)(I) PCT / Rule 67.1(iv) PCT

For the assessment of the present claims 118-133 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.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

a) Article 5 / 6 PCT

Present claims 1, 5-31, 37, 41-98 and 117-145 relate to an extremely large number of possible compounds/methods.

In fact, the claims contain so many options, and variables that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the compounds/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed.

b) Article 33(3) / 6 PCT

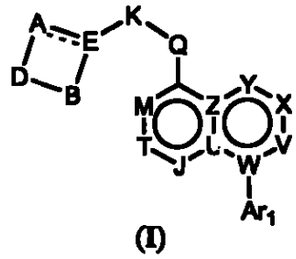
It has to be reminded that the limited variations in the substitution pattern of the claimed compounds in the disclosed examples, do not justify the breadth of claims. **(Article 6 PCT: fully supported by the description).**

The applicant is entitled to claim only obvious modifications of what was described (close related variations), since the claims should represent a reasonable generalisation of the examples given in the description: the technical features stated in the description/examples as being essential features of the invention described must be the same as those used to define the invention in the claims. The reason for that is that the problem to be solved **should be solved by the whole scope of the claimed subject matter** (every compound falling within its scope) and not just by individual compounds tested - especially since the problem may be seen in the provision of compounds acting on a biological system (i.e. on a system depending upon very different parameters). If this were not the case, an invention could arbitrarily be broadened to any limit without consideration, whether the compounds are actually solving the problem underlying the invention.

ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos derivados aril y heteroaril fusionados de la Fórmula (I) que son moduladores del metabolismo.



(I)

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos y sus complicaciones, tales como diabetes y obesidad.

200

ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos aril y heteroaril derivados fusionados, que son moduladores del metabolismo de la glucosa. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos y sus complicaciones, tales como diabetes y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad severa que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos, con 600.000 casos nuevos diagnosticados por año.

Diabetes mellitus es un término diagnóstico para un grupo de trastornos que se caracterizan por la presencia de homeostasis anormal de la glucosa, por lo que aumenta la glucemia. Hay muchos tipos de diabetes, pero las dos más comunes son la Tipo I (también denominada diabetes mellitus insulinodependiente o IDDM) y la Tipo II (también denominada diabetes mellitus no insulinodependiente, o NIDDM).

La etiología de los distintos tipos de diabetes no es igual; sin embargo, cualquier individuo con diabetes tiene dos cosas en común: producción excesiva de glucosa por el hígado y escasa o nula actividad para trasladar la glucosa desde la sangre hacia las células, donde se transforma en el principal combustible del organismo.

Las personas que no sufren diabetes dependen de la insulina, una
211285 hormona elaborada en el páncreas, para trasladar la glucosa desde la sangre hacia las células del organismo. Pero las personas que padecen diabetes no

204

201

producen insulina o no pueden usar eficientemente la insulina que producen; en consecuencia, no pueden ingresar la glucosa en sus células. La glucosa se acumula en la sangre y crea una condición patológica denominada hiperglucemia, y con el transcurrir del tiempo puede causar severos problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, en general caracterizado por hiperglucemia, comprende alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas causadas por ausencia o marcada disminución de la insulina, y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías de los vasos sanguíneos que causan complicaciones cardiovasculares, retinianos y renales. Las anomalías de los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético.

Las personas con IDDM, que representan aproximadamente del 5% al 10% de los que padecen diabetes, no producen insulina, por lo que se deben inyectar insulina para mantener la normalidad de los niveles de glucemia. IDDM se caracteriza por la producción de niveles bajos o indetectables de insulina endógena, causada por la destrucción de las células beta del páncreas productoras de insulina; esta característica permite distinguir con mayor facilidad entre IDDM y NIDDM. IDDM, en un principio denominada diabetes de inicio juvenil, afecta por igual a jóvenes y adultos mayores.

Aproximadamente el 90 a 95% de las personas con diabetes tienen la Tipo II (o NIDDM). Los sujetos con NIDDM producen insulina, pero las células de su organismo son resistentes a la hormona: sus células no responden en forma adecuada, por lo que la glucosa se acumula en la sangre. NIDDM se caracteriza por una disparidad relativa entre la producción endógena de insulina y los requerimientos de insulina, lo que conduce a un aumento de los niveles de glucosa en la sangre. En contraste con IDDM, siempre hay algo de producción

endógena de insulina en NIDDM; muchos pacientes con NIDDM tienen niveles de insulina en sangre normales o incluso elevados, mientras que otros pacientes con NIDDM presentan una producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. et al. *N.Engl. J. Med.* 308, 65-71 (1983)). La mayoría de las personas con diagnóstico de NIDDM tienen 30 o más años de edad, y la mitad del total de los casos nuevos tienen 55 años o más. En comparación con personas de raza blanca o asiáticos, NIDDM es más común entre indios americanos, afroamericanos, personas de ascendencia latina y personas con antecedentes hispánicos. Además, el comienzo puede ser insidioso o incluso inaparente, desde el punto de vista clínico, lo que dificulta el diagnóstico.

La lesión patógena primaria en NIDDM es difícil de determinar. Muchos autores han sugerido que el proceso inicial es la resistencia primaria de los tejidos periféricos a la insulina. Este punto de vista es avalado por estudios epidemiológicos genéticos. De modo similar, se ha argumentado que las anomalías de secreción de insulina constituyen el defecto primario en NIDDM. Es probable que ambos fenómenos sean importantes contribuyentes al proceso patológico (Rimoin, D.L., et al. Emery y Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3ª ed. I:1401-1402 (1996)).

Muchas personas con NIDDM llevan estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente 20% más del peso recomendado para su altura y constitución física. Además, la obesidad se caracteriza por la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con NIDDM, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad y la diabetes se encuentran entre los problemas de salud humana más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados, un tercio de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos, el porcentaje de obesos ha incrementado desde el 25%

703

hacia fines de la década de 1970, hasta el 33% a comienzos de la década de 1990. La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo de NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general se considera obesa una persona que pesa al menos un 20% más que el peso recomendado para su altura y constitución. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en personas con un 30% de sobrepeso, y las tres cuartas partes de los pacientes con NIDDM tienen sobrepeso.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto de energía, y muestra una elevada correlación con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales de experimentación y humanos. No obstante, se desconocen los mecanismos moleculares que intervienen en los síndromes de obesidad y diabetes. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento de la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege al paciente de la hiperglucemia (Le Stunff, et al. *Diabetes* 43, 696-702 (1989)). Sin embargo, tras varias décadas, la función de las células beta se deteriora y se desarrolla diabetes no insulinodependiente en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F. L., et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957-963 (1999)). Debido a su elevada prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad ha pasado a ser uno de los principales factores de riesgo de NIDDM (Hill, J. O., et al., *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, aún se desconocen los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a las alteraciones de la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasas.

En general, el hecho de que alguien sea calificado como excedido de peso u obeso se determina en base al índice de masa corporal (IMC), que se calcula mediante la división del peso corporal (kg) por el cuadrado de la altura (m^2). Así, las unidades de IMC son kg/m^2 y es posible calcular el rango de IMC asociado

204

con mínima mortalidad en cada década de vida. El sobrepeso se define como un IMC en el rango de 25-30 kg/m^2, y la obesidad, por un rango de IMC superior a 30 kg/m^2 (véase la TABLA a continuación). Entre los problemas que plantea esta definición se presenta el hecho de que no tiene en cuenta la proporción de masa corporal muscular en relación con la grasa (tejido adiposo). Para considerarlo, también se puede definir la obesidad en base al contenido de grasa corporal: superior al 25% y el 30% en varones y mujeres, respectivamente.

CLASIFICACIÓN DEL PESO SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

IMC	CLASIFICACIÓN
< 18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidad (Clase I)
35,0-39,9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad extrema (Clase III)

A medida que aumenta el IMC se incrementa el riesgo de muerte por diversas causas, con independencia de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con obesidad son las enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedades de la vesícula biliar (en particular cáncer) y enfermedades de la reproducción. Las investigaciones han demostrado que incluso una modesta reducción del peso corporal puede corresponderse con una reducción significativa del riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

Entre los compuestos comercializados como agentes antiobesidad se incluyen Orlistat (XENICAL™) y Sibutramina. Orlistat (un inhibidor de lipasas) inhibe directamente la absorción de grasas y tiende a producir una elevada

incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inocuos) tales como diarrea. Sibutramina (un inhibidor mixto de la recaptación de 5-HT/noradrenalina) puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca en algunos pacientes. Se ha informado que los inhibidores de la liberación/recaptación de serotonina fenfluramina (Pondimin™) y dexfenfluramina (Redux™) disminuyen la ingesta de alimentos y el peso corporal durante un periodo prolongado (superior a los 6 meses). Sin embargo, ambos productos fueron retirados tras la presentación de informes sobre evidencias preliminares de anomalías valvulares asociadas a su uso. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un agente antiobesidad más seguro.

La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Entre las principales complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad se cuentan la insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa y la insuficiencia cardiaca. Se estima que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25%, y el riesgo de insuficiencia cardiaca y de accidentes cerebrovasculares en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en personas de menos de 50 años con 30% de sobrepeso. El paciente diabético se enfrenta a una expectativa de vida reducida en un 30%. Después de los 45 años, las personas con diabetes tienen unas tres veces más probabilidades de presentar cardiopatías significativas, respecto de las personas no diabéticas, y hasta cinco veces mayor probabilidad de accidente vascular. Estos hallazgos destacan las interrelaciones entre los factores de riesgo de NIDDM y la enfermedad cardíaca coronaria, y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas condiciones, sobre la base de la prevención de la obesidad (Perry, I. J., et al., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

También se ha relacionado la diabetes con el desarrollo de enfermedades renales y oculares, y con problemas del sistema nervioso. Las enfermedades

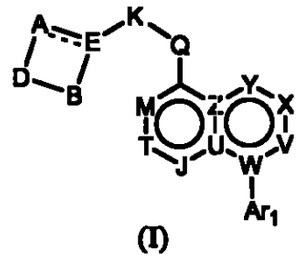
206

renales, o nefropatías, ocurren cuando el "mecanismo de filtrado" se lesiona y las proteínas filtran a la orina en cantidades excesivas, hasta que finalmente se produce la insuficiencia renal. La diabetes también es una de las principales causas de lesión de la retina, en la parte posterior del ojo, y aumento del riesgo de cataratas y glaucoma. Por último, la diabetes se asocia a lesiones nerviosas, en especial en las piernas y los pies, que interfieren con la capacidad de sentir dolor, y contribuyen a la aparición de infecciones severas. En conjunto, las complicaciones diabéticas son una de las principales causas de muerte en el país.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que se unen y modulan la actividad de un GPCR denominado **RUP3** en la presente, y sus consecuentes usos. Tal como se usa en la presente, el término **RUP3** incluye las secuencias humanas que se encuentran en los números de acceso de GeneBank XM_066873 y AY288416, y las variantes alélicas naturales, los ortólogos de mamíferos y sus mutantes por recombinación. Se provee un **RUP3** humano de preferencia para uso en búsquedas y pruebas de los compuestos de la invención en la secuencia nucleotídica de Sec. ID.No:1 y la correspondiente secuencia de aminoácidos de Sec. ID.No:2.

Un aspecto de presente invención abarca ciertos aril y heteroaril derivados fusionados, como se muestra en la Fórmula (I):



(I)

o una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

210

207

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquil C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8};

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por C_{1-3} alquilo, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-8} y el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con dialquilamina C_{2-8};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinil C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4},

EM

alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro.

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6},

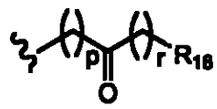
209

alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-3}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, oxi-heterocíclico, heterocíclico-sulfonilo, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonoxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):

243

210



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes seleccionados del grupo formado por R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con Ar_1 donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4},

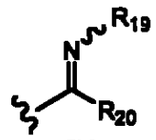
214

217

alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxil y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

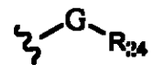
R_{19} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

215

212

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-,-C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3, o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$-, o un enlace cuando D es NR_2,

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente

215

273

sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo; siempre que Z y U no sean ambos N.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprende la administración al individuo necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para disminuir la ingesta de alimentos por un individuo, que comprende la administración al individuo que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para inducir saciedad en un individuo, que comprenden la administración al individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para controlar o disminuir el aumento de peso de un individuo, que comprenden la administración

214

al individuo que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista del receptor **RUP3**. En algunas realizaciones, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingesta de alimentos por parte del individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en el individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso en el individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo.

215

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo para inducir saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento a fin de usarlo en el control o la reducción del aumento de peso en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para el tratamiento de un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para disminuir la ingesta de alimentos por un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para inducir saciedad en un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usarlo en un método para controlar o reducir el aumento de peso de un cuerpo humano o animal, como terapéutica.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a métodos donde el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de

214

216

aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45

En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes idiopática tipo 1 (Tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestational, cardiopatías coronarias, accidente cerebrovascular isquémico, restenosis tras angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (p.ej. necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia posprandial, afecciones por intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, angina pectoris, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, crisis isquémicas transitorias, accidentes vasculares, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, insuficiencia metabólica de la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y el tejido conectivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y deterioro de la adaptabilidad vascular.

220

217

En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para producir una composición farmacéutica que comprende agregar al menos un compuesto, tal como se describe en la presente, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Esta solicitud se refiere a dos solicitudes de patentes provisionales de los Estados Unidos, Actas Nos. 60/487.443, presentada el 14 de julio de 2003; y 60/510.644, presentada el 10 de octubre de 2003, ambas incorporadas en su totalidad como referencia.

El solicitante se reservan el derecho de excluir cualquiera de los compuestos de cualquiera de las realizaciones de la invención. El solicitante se reserva además el derecho de excluir cualquier enfermedad, afección o trastorno de cualquiera de las realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1A** muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos. Se analizó un total de veintidós (22) tejidos humanos.

224

218

La **Figura 1B** muestra el análisis por cADN Dot-Blot de la expresión de **RUP 3** en tejidos humanos.

La **Figura 1C** muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de **RUP3** con islotes de Langerhans pancreáticos humanos aislados.

La **Figura 1D** muestra el análisis de la expresión de **RUP3** por cADN de origen murino por RT-PCR.

La **Figura 2A** muestra un anticuerpo policlonal anti-**RUP3** preparado en conejos.

La **Figura 2B** muestra la expresión de **RUP3** en células pancreáticas beta productoras de insulina.

La **Figura 3** muestra actividades funcionales *in vitro* de **RUP3.**

La **Figura 4** muestra un blot de ARN de **RUP3.**

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

La bibliografía científica que se ha desarrollado alrededor de los receptores ha adoptado varios términos para referirse a los ligandos con diversos efectos sobre los receptores. A los fines de claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones en todo este documento de patente.

AGONISTAS significa estructuras que interactúan con el receptor y lo activan, por ejemplo el receptor **RUP3,** e inician una respuesta fisiológica y farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando las estructuras activan la respuesta intracelular después de unirse al receptor, o incentivan la unión de GTP a las membranas.

ABREVIATURAS DE AMINOÁCIDOS Las usadas en la presente se establecen en la TABLA **1**:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A

222

219

ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTOFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V
ALANINA	ALA	A

Se entiende que el término **ANTAGONISTAS** significa estructuras que se unen competitivamente con el receptor en los mismos sitios que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, por lo que pueden inhibir las respuestas intracelulares de los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no

225

220

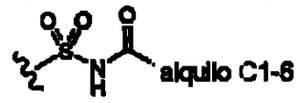
disminuyen la respuesta basal intracelular en ausencia de un agonista o agonista parcial.

GRUPO, RESTO O RADICAL QUÍMICO:

El término "**acilo C_{1-5}**" denota un radical alquilo C_{1-5} adosado a un carbonilo, donde la definición de alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y similares.

El término "**aciloxi C_{1-5}**" denota un radical acilo adosado a un átomo de oxígeno, donde el acilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

El término "**acilsulfonamida C_{1-6}**" se refiere a un acilo C_{1-6} adosado directamente al nitrógeno de la sulfonamida, donde las definiciones de acilo C_{1-6} y sulfonamida tienen el mismo significado descrito en la presente, y una acilsulfonamida C_{1-6} se puede representar por la siguiente fórmula:



En algunas realizaciones de la presente invención acilsulfonamida es una acilsulfonamida C_{1-5}, en algunas realizaciones son acilsulfonamida C_{1-4}, en algunas realizaciones son acilsulfonamida C_{1-3}, y en algunas realizaciones son acilsulfonamida C_{1-2}. Entre los ejemplos de una acilsulfonamida se incluyen, sin limitaciones, acetilsulfamoilo [-$S(=O)_2NHC(=O)Me$], propionilsulfamoilo [-$S(=O)_2NHC(=O)Et$], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo, y similares.

224

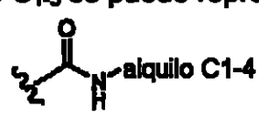
221

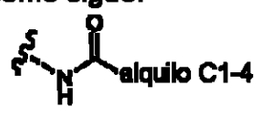
El término "**alquenilo C_{2-6}**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos donde al menos hay un doble enlace carbono-carbono, en algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, en algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos, y en algunas realizaciones son 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* se incluyen en el término "**alquenilo.**" Además, el término "**alquenilo**" incluye dialquenilos y trialquenilos. En consecuencia, si hay más de un doble enlace, entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o mezclas de *E* y *Z*. Entre los ejemplos de alquenilo se incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexanilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "**alcoxi C_{1-4}**", tal como se usa en la presente, denota un radical alquilo, como se define en la presente, adosado directamente a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

El término "**alquilo C_{1-8}**" denota un radical carbonado lineal o ramificado que contiene 1 a 8 carbonos, en algunas realizaciones son 1 a 6 carbonos, en algunas realizaciones son 1 a 3 carbonos, y en lagunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen, sin limitaciones, metilo etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutilo [es decir $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-hexilo y similares.

El término "**alquilcarboxamido C_{1-4}**" o "**alquilcarboxamida C_{1-4}**" denota un único grupo alquilo C_{1-4} adosado al nitrógeno de un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que la que se encuentra en la presente. El alquilcarboxamido C_{1-5} se puede representar como sigue:





226

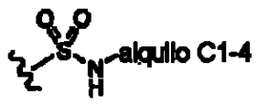
222

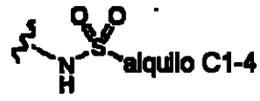
Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-n-propilcarboxamida, *N*-iso-propilcarboxamida, *N*-n-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-t-butilcarboxamida y similares.

El término "**alquileno C_{1-3}**" se refiere a un grupo carbonado lineal divalente C_{1-3}. En algunas realizaciones alquileno C_{1-3} se refiere, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, y similares. En algunas realizaciones, alquileno C_{1-3} se refiere a -CH-, $-CHCH_2-$, $-CHCH_2CH_2-$, y similares, donde estos ejemplos se refieren generalmente a "A".

El término "**alquilsulfinilo C_{1-4}**" denota a un radical alquilo C_{1-4} adosado a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilsulfinilo, etilsulfinilo n-propilsulfinilo iso-propilsulfinilo n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, t-butilo y similares.

El término "**alquilsulfonamida C_{1-4}**" se refiere a los grupos





donde alquilo C_{1-4} tiene la misma definición que la que se describe en la presente.

El término "**alquilsulfonilo C_{1-4}**" denota un radical alquilo C_{1-4} adosado a un radical sulfona con la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el radical alquilo tiene las misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilo y similares.

El término "**alquiltio C_{1-4}**" denota un radical alquilo C_{1-4} adosado a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones,

223

metilsulfanilo (es decir, CH_3S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo y similares.

El término "**alquiltiocarboxamida C_{1-4}**" denota una tioamida con las siguientes fórmulas:



donde alquilo C_{1-4} tiene la misma definición que se describe en la presente.

El término "**alquiltioureilo C_{1-4}**" denota el grupo de fórmula: -NC(S)N- donde uno o ambos nitrógenos están sustituidos con iguales o distintos grupos alquilo C_{1-4}, y alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos de alquiltioureilo se incluye, sin limitaciones, $CH_3NHC(S)NH$-, $NH_2C(S)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(S)NH$-, $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3$- y similares.

El término "**alquilureilo C_{1-4}**" denota el grupo de fórmula: -NC(O)N- donde uno o ambos nitrógenos son sustituidos con iguales o distintos grupos alquilo C_{1-4}, donde alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos de alquilureilo se incluyen, sin limitaciones, $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$- y similares.

El término "**alquinilo C_{2-6}**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono, en algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, en algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos y en algunas realizaciones tiene 2 carbonos. Entre los ejemplos de un alquinilo se incluyen, sin limitaciones, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "**alquinilo**" incluye diinos y triinos.

El término "**amino**" denota el grupo $-NH_2$.

~~223~~

224

El término "**alquilamino C_{1-4}**" denota un alquilo adosado a un radical amino donde el radical alquilo tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino y similares. En algunas realizaciones son "**alquilamino C_{1-2}.**"

El término "**arilo**" denota un radical de anillo aromático que contiene anillos de 6 a 10 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen fenilo y naftilo.

El término "**arilalquilo**" define un alquileno C_1-C_4, tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y similares, que luego es sustitiudo con un grupo arilo. Entre los ejemplos de un "arilalquilo" se incluyen bencilo, fenetileno y similares.

El término "**arilcarboxamido**" denota un único grupo arilo adosado al nitrógeno de un grupo amida, donde arilo tiene la misma definición que la que se encuentra en la presente. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" denota el grupo -NC(O)N- donde uno de los nitrógenos es sustituido con un arilo.

El término "**bencilo**" denota el grupo $-CH_2C_3H_5$.

El término "**carboalcoxi C_{1-6}**" se refiere a un éster alquilo C_{1-6} de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es como se define en la presente. En algunas realizaciones, el grupo carboalcoxi C_{1-6} se une a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (p.ej., N-COO-alquilo C_{1-6}). En algunas realizaciones, el grupo carboalcoxi C_{1-6} es un éster (p.ej., -COO-alquilo C_{1-6}). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-t-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi y similares.

El término "**carboxamida**" se refiere al grupo $-CONH_2$.

226

225

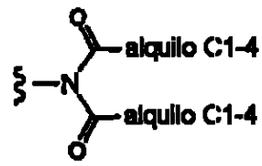
El término **"carboxi"** o **"carboxilo"** denota el grupo $-CO_2H$; también denominado grupo ácido carboxílico.

El término **"ciano"** denota el grupo –CN.

El término **"cicloalquenilo C_{3-7}"** denota un radical de anillo aromático que contiene anillos de 3 a 6 carbonos y al menos un doble enlace; en algunas realizaciones contiene 3 a 5 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término **"cicloalquilo C_{3-7}"** denota un radical de anillo saturado que contiene 3 a 6 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 5 carbonos; en algunas realizaciones contiene 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

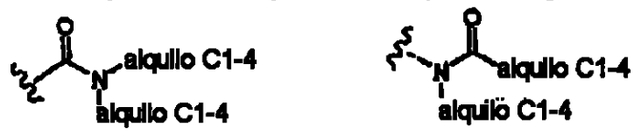
El término **"diacilamino C_{4-8}"** denota un grupo amino unido a dos grupos acilo definidos en la presente, donde los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes, tales como:



Entre los ejemplos de diacilamino C_{4-8} se incluyen, sin limitaciones, diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

El término **"dialquilamino C_{2-6}"** denota un amino sustituido con dos radicales alquilo iguales o diferentes, donde el radical alquilo tiene igual definición a la descrita en la presente. Entre algunos ejemplos se incluyen, sin limitaciones, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son **"dialquilamino C_{2-4}."**

El término **"dialquilcarboxamido C_{1-4}"** o **"dialquilcarboxamida C_{1-4}"** denota dos radicales alquilo, iguales o diferentes, adosados a un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Un dialquilcarboxamido C_{1-4} puede ser representado por los siguientes grupos:



donde C_{1-4} tiene la misma definición que se describe en la presente. Entre los ejemplos de una dialquilcarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y similares.

El término **"dialquilsulfonamida C_{2-6}"** se refiere a uno de los siguientes grupos, que se muestran a continuación:



donde C_{1-3} tiene la misma definición que se describe en la presente, por ejemplo, pero sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

El término **"dialquiltiocarboxamido C_{2-6}"** o **"dialquiltiocarboxamida C_{2-6}"** denota dos radicales alquilo iguales o diferentes, adosados a un grupo tioamida, donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Un dialquiltiocarboxamido C_{1-4} se puede representar por los siguientes grupos:



Entre los ejemplos de dialquiltiocarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N,N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

227

El término "**dialquilsulfonilamino C_{2-6}**" se refiere a un grupo amino unido a dos grupos alquilsulfonilo C_{1-3} según se define en la presente.

El término "**etinileno**" se refiere al grupo con triple enlace carbono-carbono según se representa a continuación:



El término "**formilo**" se refiere al grupo –CHO.

El término "**haloalcoxi C_{1-4}**" denota un haloalquilo, según se define en la presente, directamente adosado a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "**haloalquilo C_{1-4}**" denota un grupo alquilo C_{1-4}, definido en la presente, donde el alquilo está sustituido con un halógeno hasta estar totalmente sustituido, y un haloalquilo C_{1-4} totalmente sustituido se puede representar por la fórmula C_nL_{2n+1}, donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4; cuando hay más de un halógeno presente, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados del grupo formado por F, Cl, Br y I, de preferencia F. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo C_{1-4} se incluyen, sin limitaciones, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "**haloalquilcarboxamida C_{1-4}**" denota un grupo alquilcarboxamida, definido en la presente, donde el alquilo se sustituye con un halógeno hasta sustituirse totalmente, representado por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4. Cuando hay más de un halógeno, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionarse del grupo formado por F, Cl, Br y I, de preferencia F.

El término "**haloalquilsulfinilo C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo adosado a un grupo sulfóxido de fórmula: -S(O)- donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin

231

228

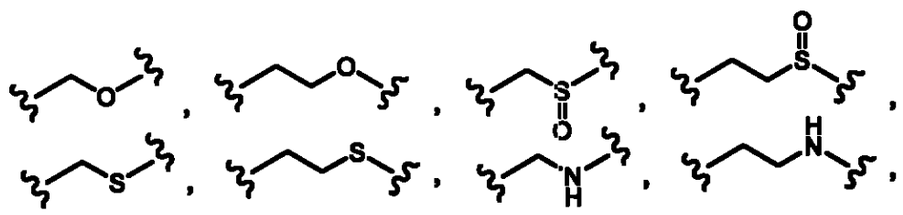
limitaciones, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

El término "**haloalquilsulfonilo C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo adosado a un grupo sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

El término "**haloalquiltio C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo directamente adosado a un sulfuro, donde el haloalquilo tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, trifluorometiltio (es decir, CF_3S-), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

El término "**halógeno**" o "**halo**" denota un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "**heteroalquileno C_{1-2}**" se refiere a un alquileno C_{1-2} unido a un heteroátomo seleccionado entre O, S, S(O), $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos representados incluyen, sin limitaciones, los grupos de las siguientes fórmulas:



y similares.

El término "**heteroarilo**" denota un sistema anular aromático que puede ser un anillo simple, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, donde al menos un anillo carbonado es reemplazado por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo formado por O, S y N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, sin limitaciones, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1*H*-benzimidazol, isoquinolina, quinazolina,

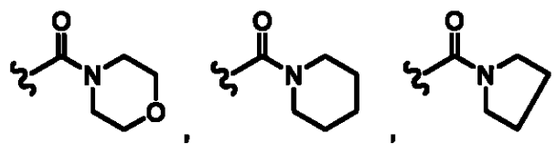
~~237~~

229

quinoxalina y similares. En algunas realizaciones, el átomo heteroarilo es O, S, NH, entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, pirrol, indol y similares. Otros ejemplos incluyen, sin limitaciones, los de la TABLA **2A**, TABLA **4** y similares.

El término "**heterocíclico**" denota un anillo carbonado no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalquenilo, según se define en la presente) donde uno, dos o tres anillos carbonados son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo formado por O, S, N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} y los átomos de carbono del anillo opcionalmente sustituidos con uno o dos oxo o un tiooxo, por lo que forma un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Entre los ejemplos de un grupo heterocíclico se incluyen, sin limitaciones aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperzin-1-ilo, piperzin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares. Se muestran ejemplos adicionales de grupos heterocíclicos en las TABLAS **2B**, **2C**, **2D**, **2E**, **2F** y **2G**, *infra*.

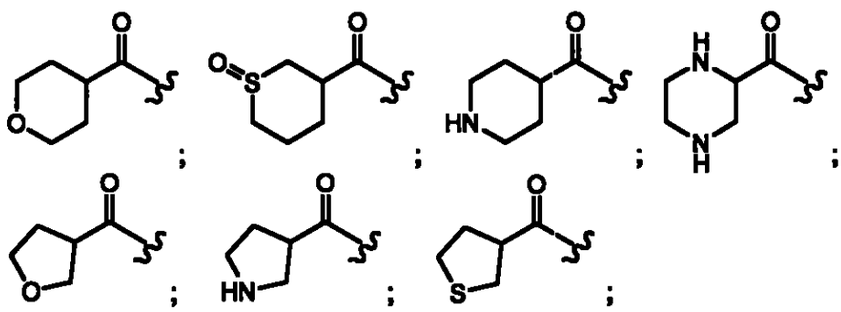
El término "**carbonilo heterocíclico**" denota un grupo heterocíclico, como se define en la presente, directamente unido al carbono de un grupo carbonilo (es decir, C=O). En algunas realizaciones, un anillo de nitrógeno del grupo heterocíclico se une al grupo carbonilo para formar una amida. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones



y similares.

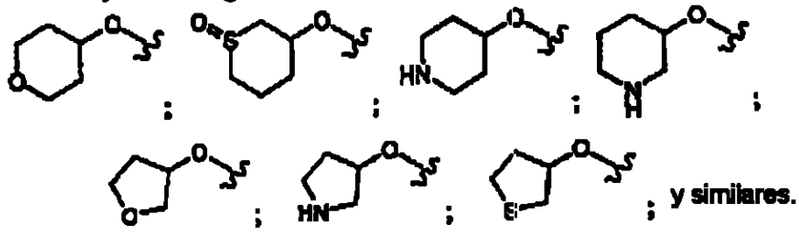
En algunas realizaciones, un anillo carbonado se une al grupo carbonilo para formar un grupo cetona. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones,

230



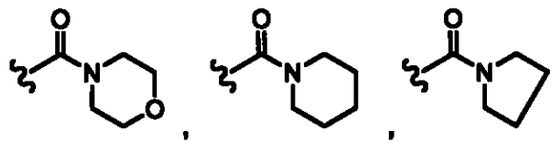
y similares.

El término **"oxi-heterocíclico"** se refiere a un grupo heterocíclico, como se define en la presente, directamente unido a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen los siguientes:



y similares.

El término **"heterocíclicocarboxamido"** denota un grupo heterocíclico , según se define en la presente, con nitrógeno en el anillo, que se une directamente con el carbonilo para formar una amida. Entre los ejemplos se incluyen sin limitaciones:

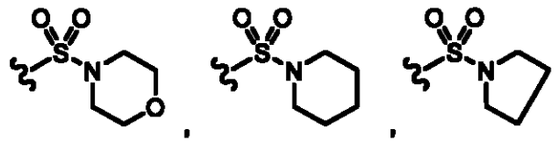


y similares.

El término **"heterocíclicosulfonilo"** denota un grupo heterocíclico, como se define en la presente, con un nitrógeno en el anillo unido directamente con un nitrógeno en el anillo unido directamente a un grupo SO_2 para formar una sulfonamida. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones:

234

231



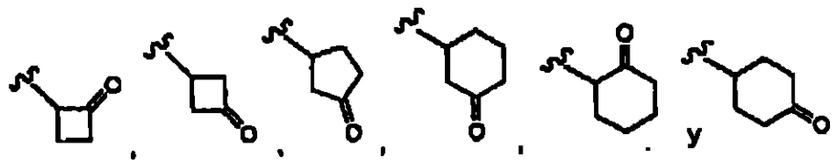
y similares.

El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo -OH.

El término "**hidroxiloamino**" se refiere al grupo -NHOH.

El término "**nitro**" se refiere al grupo $-NO_2$.

El término "**oxocicloalquilo C_{4-7}**" se refiere a un cicloalquilo C_{4-7}, según se define en la presente, donde uno de los carbonos del anillo se reemplaza por un carbonilo. Entre los ejemplos de oxocicloalquilo C_{4-7} se incluyen, sin limitaciones, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo y similares y se representan por las siguientes estructuras respectivamente:

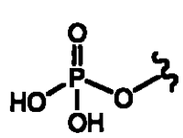


El término "**perfluoroalquilo**" denota el grupo de la fórmula $-C_nF_{2n+1}$; expresado de manera diferente, un perfluoroalquilo es un alquilo, según se define en la presente, donde el alquilo está totalmente sustituido con átomos de flúor y en consecuencia se considera un subtipo de haloalquilo. Entre los ejemplos de perfluoroalquilos se incluyen CF_3, CF_2CF_3, $CF_2CF_2CF_3$, $CF(CF_3)_2$, $CF_2CF_2CF_2CF_3$, $CF_2CF(CF_3)_2$, $CF(CF_3)CF_2CF_3$ y similares.

El término "**fenoxi**" se refiere al grupo C_6H_5O-.

El término "**fenilo**" se refiere al grupo C_6H_5-.

El término "**fosfonooxi**" se refiere a un grupo con la siguiente estructura química:



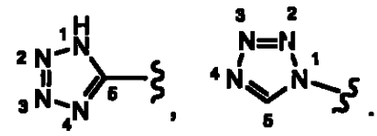
295

232

El término **"sulfonamida"** se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

El término **"ácido sulfónico"** se refiere al grupo $-SO_3H$.

El término **"tetrazolilo"** se refiere al heteroarilo de cinco miembros de las siguientes fórmulas:



En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo está además sustituido en las posiciones 1 o 5 respectivamente, con un grupo seleccionado del grupo formado por alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

El término **"tiol"** denota el grupo–SH.

CODÓN significa un grupo de tres nucleótidos (o equivalentes a nucleótidos) que generalmente comprenden un nucleósido (adenosina (A), guanosina (G), citidina (C), uridina (U) y timidina (T)) acoplado a un grupo fosfato y que, al ser traducido, codifica un aminoácido.

COMPOSICIÓN significa un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitaciones, una Composición Farmacéutica es una Composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

EFICACIA DE UN COMPUESTO significa una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir o estimular la funcionalidad de un receptor, en oposición a la afinidad de unión con el receptor.

RECEPTOR CONSTITUTIVAMENTE ACTIVADO significa un receptor sujeto a activación constitutiva del receptor.

ACTIVACIÓN CONSTITUTIVA DEL RECEPTOR significa estabilización de un receptor en estado activo por medios distintos de la unión al receptor con su ligando endógeno o su equivalente químico.

236

233

CONTACTO o CONTACTAR significa la reunión de las estructuras indicadas en un sistema in vitro o in vivo. En consecuencia, "contactar" un receptor **RUP3** con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, de preferencia un humano, con un receptor **RUP3** además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor **RUP3**.

ENDÓGENO significa un material que produce naturalmente un mamífero. ENDÓGENO en referencia a, por ejemplo y sin limitaciones, el término "receptor" significa que es naturalmente producido por un mamífero (por ejemplo, y sin limitaciones, un humano) o un virus.

En contraste, el término **NO ENDÓGENO** en este contexto significa que no es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin limitaciones, un humano) o un virus. Por ejemplo, y sin limitaciones, un receptor que no es constitucionalmente activo en su forma endógena, pero cuando se manipula se torna constitucionalmente activa, de preferencia se denomina en la presente un "receptor no endógeno, constitutivamente activado." Ambos términos se pueden utilizar para describir sistemas "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo, y sin limitaciones, en un enfoque de análisis, el receptor endógeno o no endógeno puede referirse a un sistema de análisis in vitro. Como otro ejemplo y sin limitaciones, cuando se ha manipulado el genoma de un mamífero para incluir un receptor no endógeno constitutivamente activado, es viable el análisis de un compuesto candidato mediante un sistema in vivo.

NECESITADO DE PREVENCIÓN O TRATAMIENTO tal como se usa en la presente, se refiere a un juicio emitido por un agente de salud (p.ej. médico, enfermera, o practicante de enfermería, etc. en el caso de humanos; veterinario en le caso de animales, incluso mamíferos no humanos) de que un individuo o

234

animal requiere o se beneficiará de la prevención o el tratamiento. Este juicio se emite en base a diversos factores que forman parte de la experiencia del agente de salud, pero que incluyen el conocimiento de que un individuo o animal está enfermo, o estará enfermo, como consecuencia de una enfermedad, condición patológica trastorno que se puede tratar con los compuestos de la invención. En general, "con necesidad de prevención" se refiere al juicio emitido por el agente de salud, de que el individuo se enfermará. En este contexto, los compuestos de la invención se utilizan en forma protectora o preventiva. Sin embargo, "con necesidad de tratamiento" se refiere al juicio del agente de salud de que el individuo ya está enfermo, en consecuencia, los compuestos de la presente invención se utilizan para aliviar, inhibir o reducir la enfermedad, afección o trastorno.

INDIVIDUO tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier animal, incluso mamíferos, de preferencia ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos o primates, y con mayor preferencia humanos.

INHIBIR o INHIBIDOR, en relación con el término "respuesta" significa que una respuesta disminuye o se previene en presencia de un compuesto, en oposición a la ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS significa estructuras que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhibe la respuesta basal intracelular iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel basal normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuye la unión de GTP a las membranas. De preferencia, se inhibe la respuesta basal intracelular en presencia del agonista inverso en al menos el 30%, con mayor preferencia en la menos el 50%, y con

238

235

mayor preferencia aún en al menos el 75%, comparado por la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO significa una molécula endógena natural específica para un receptor endógeno natural.

Tal como se usa en la presente, los términos **MODULAR** o **MODULACIÓN** significan referido a un aumento o disminución de la cantidad, la calidad, la respuesta o el efecto de determinada actividad, función o molécula.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, por el cual una composición es susceptible de ser investigada para lograr un resultado específico eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitaciones, un humano). Los expertos en el arte comprenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo genera el resultado eficaz buscado en base a las necesidades del experto.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA tal como se usa en la presente se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano estudiado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición para la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,

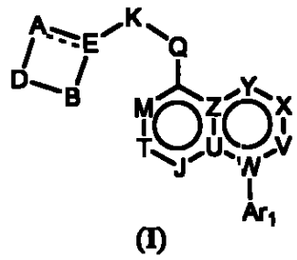
(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibición de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detención del ulterior desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

236

(3) Aliviar la enfermedad; por ejemplo aliviar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir., reversión de la patología y/o sintomatología).

Compuestos de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca aril y heteroaril derivados fusionados, como se muestra en la Fórmula (I):



(I)

o una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde Ar_1, M, T, J, Y, X, V, W, Z, U, Q, K, E, A, B, D, y --- tienen las mismas definiciones que se describen en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención abarcan aril y heteroaril derivados fusionados como se muestra en la Fórmula (I) donde:

A y B son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8} ;

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un enlace doble cuando E es C;

240

237

K es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} ;

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro; donde dicho alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4},

241

238

dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxiloamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente entre alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

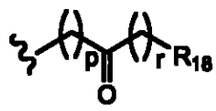
Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con R_{13}-R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo son opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi

242

239

C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halóheno, heteroarilo o fenilo; y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por aciloxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}-R_{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro,; o

dos grupos adyacentes seleccionados del grupo formado por R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con Ar_1 donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

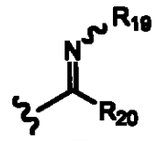
243

240

R_2 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro;

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

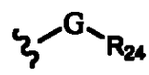
रपप

241

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo o OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G se selecciona del grupo formado por:

i) C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, OC(S), $CR_{25}R_{26}$, O, S, S(O) y $S(O)_2$ cuando D es CR_1R_2, o

ii) C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, $CR_{25}R_{26}$ y $S(O)_2$ cuando D es NR_2,

donde R_{25} y R_{26} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

una sal, hidrato o solvato de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico; siempre que Z y U no sean ambos N.

246

242

Se aprecia que ciertas características de la invención, que a los fines de clarificar se describen en el contexto de realizaciones diferentes, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. Por el contrario a los fines de brevedad, diversas características de la invención se describen en el contexto de una única realización, y también se pueden proveer por separado, o en cualquier subcombinación adecuada.

Tal como se usa en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico es reemplazado por un sustituyente o grupo distinto de hidrógeno, y el sustituyente o grupo distinto de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, se entiende que este grupo puede ser sustituido por otro sustituyente o grupo. Cuando un compuesto químico de la presente está "sustituido" puede tener sustituciones hasta el total de sus valencias; por ejemplo, un grupo metilo se puede sustituir con 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno se puede sustituir con 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo se puede sustituir con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo se puede sustituir con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 sustituyentes y así sucesivamente. De modo similar, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con otro sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, pueden ser idénticos o diferentes.

Se entiende y aprecia que los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales, y en consecuencia pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos dichos enantiómeros, diastereómeros y las correspondientes mezclas, incluso y sin limitaciones, los racematos. En consecuencia, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, tales como los representados en la Fórmula (I) y otras fórmulas usadas en esta descripción, que

243

son enantiómeros *R*. Además, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, tales como los representados en la Fórmula (I) y otras fórmulas usadas en esta descripción, que son enantiómeros *S*. En los ejemplos en los cuales hay más de un centro quiral, algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos que con enantiómeros *RS* o *SR*. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entiende que los compuestos de la Fórmula (I) y las fórmulas utilizadas en esta descripción están dirigidas a representar todos los distintos enantiómeros y las correspondientes mezclas, a menos que se especifique o demuestre otra cosa.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enólicos y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o limitadas estéricamente a una forma debido a la sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen los átomos con el mismo número atómico, pero distintos números de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención no son el etil éster del ácido 4-[1-(2,4-imetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; el etil éster del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-

249

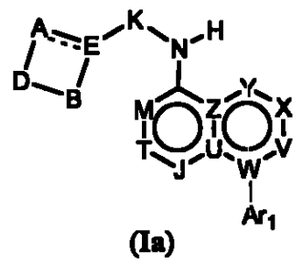
244

carboxílico y el etil éster del ácido 4-(1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico.

En algunas realizaciones de la presente invención, ---- es un enlace simple.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es NR_4. En algunas realizaciones, R_4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-8}. En algunas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, isopropilo, y 2-dimetilaminoetilo. En algunas realizaciones, R_4 es H (es decir, NH).

En algunas realizaciones los compuestos de la presente invención se pueden representar por la Fórmula (Ia) como se muestra a continuación:



(Ia)

donde cada variable de la Fórmula (Ia) tiene el mismo significado que el que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, K es un enlace.

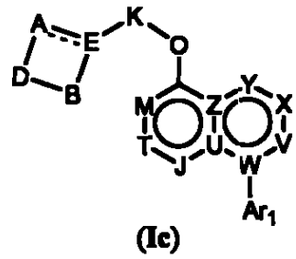
En algunas realizaciones, K se selecciona del grupo formado por $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, y $-CH(CH_3)CH_2-$.

En algunas realizaciones, K es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es O. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar por la Fórmula (Ic) como se ilustra a continuación:

R48

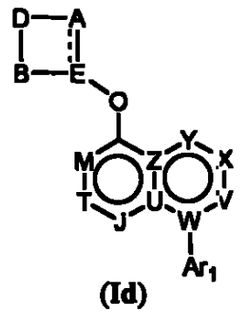
245



(Ic)

donde cada variable de la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, K es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

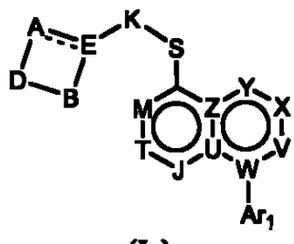
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ic) y K es un enlace; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (Id) como se ilustra a continuación:



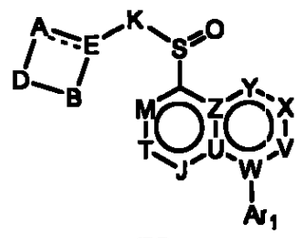
(Id)

donde cada variable de la Fórmula (Id) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

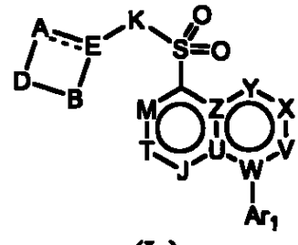
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Q es S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, Q es S. En algunas realizaciones, Q es S(O). En algunas realizaciones, Q es $S(O)_2$. Algunas de las realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (Ie), (If) y (Ig) respectivamente, como se muestra a continuación:



(Ie)



(If)



(Ig)

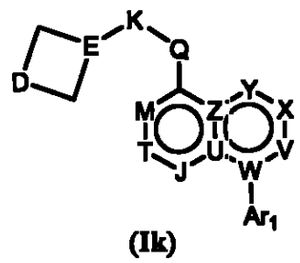
240

donde cada variable de la Fórmula (Ie) (If) e (Ig) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son independientemente alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileno C_1 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante la Fórmula (Ik) como se muestra a continuación:



(Ik)

donde cada variable de la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

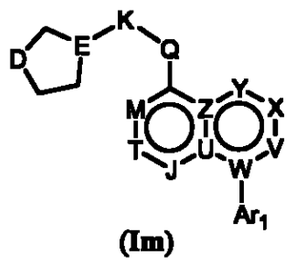
En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$ y E es CH.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2-$, E es CH, y D es N-R_2.

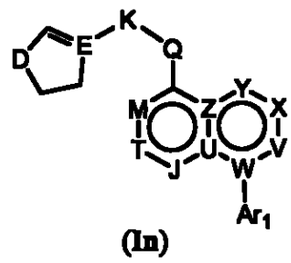
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_1 y B es un grupo alquileno C_2 donde A está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ o -CH- y B es $-CH_2CH_2-$. Se entiende que cuando ---- es un enlace simple hay dos métodos para describir el mismo sistema en anillo ABED, por ejemplo, en algunas realizaciones A es $-CH_2-$, B es $-CH_2CH_2-$, y para las mismas realizaciones, A es -

247

CH_2CH_2- y B es -CH_2-. En consecuencia, se entiende que cualquiera de los métodos es correcto. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (Im) y (In) respectivamente como se muestra a continuación:



(Im)



(In)

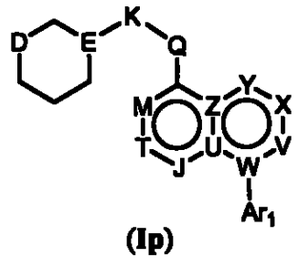
donde cada variable de las Fórmulas (Im) y (In) tiene el mismo significado que el que se describe en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, A es -CH_2-, B es -CH_2CH_2-, y K es a -CH_2- o -CH_2CH_2-. En algunas realizaciones, A es -CH_2-, B es -CH_2CH_2-, y K es un enlace.

En algunas realizaciones, A es -CH_2CH_2- y B es -CH_2-, y E es CH.

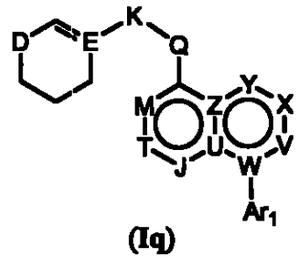
En algunas realizaciones, A es -CH_2CH_2- y B es -CH_2-, E es CH y D es N-R_2.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_1 y B es un grupo alquileno C_3 donde A está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -CH_2- o -CH- y B es -$CH_2CH_2CH_2$- y se puede representar mediante las Fórmulas (Ip) y (Iq) respectivamente como se muestra a continuación:

254



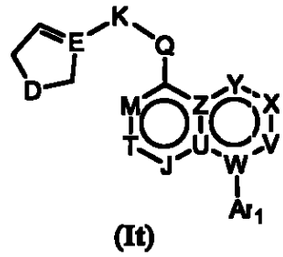
(Ip)



(Iq)

donde cada variable de las Fórmulas (Ip) y (Iq) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra* e *infra*.

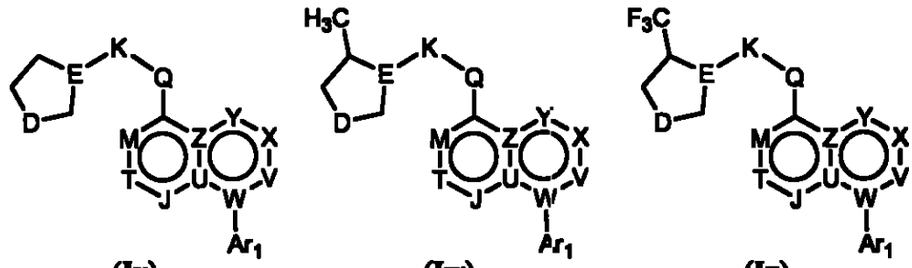
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_2 y B es un grupo alquileno C_1 donde A está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo y B está opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -$CHCH_2$-y B es -CH_2-; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (It) como se muestra a continuación:



(It)

donde cada variable de la Fórmula (It) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

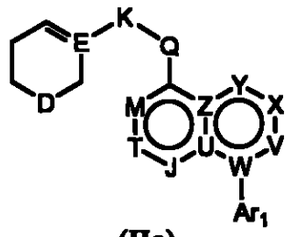
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es CH_2 y B es -CH_2CH_2-, -$CH_2CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2CH(CF_3)$- o -$CH(CF_3)CH_2$-. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se representan mediante las Fórmulas (Iv), (Iw) y (Ix) como se muestra a continuación:



(Iv) (Iw) (Ix)

donde cada variable de las Fórmulas (Iv), (Iw) y (Ix) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, D es N-R_2. En algunas realizaciones, E es CR_3. En algunas realizaciones, R_3 es H.

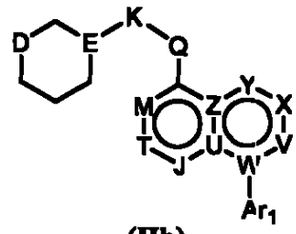
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_3 y B es un grupo alquileno C_1 donde A está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -$CHCH_2CH_2$- y B es -CH_2-. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIa) como se muestra a continuación:



(IIa)

donde cada variable de las Fórmulas (IIa) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

En algunas realizaciones, A es -CH_2- y B es -$CH_2CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIb) como se muestra a continuación:



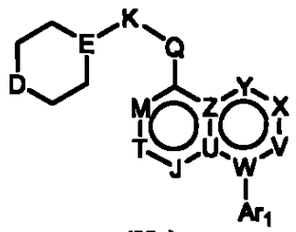
(IIb)

donde cada variable de las Fórmulas (IIb) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

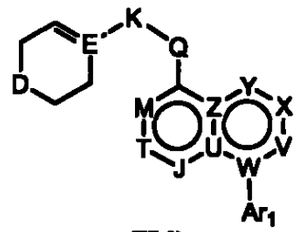
En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y E es CH.

En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$, B es $-CH_2CH_2CH_2-$, E es CH, y D es $N-R_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileno C_2 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2-$ y B es $-CH_2CH_2-$. En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2CH_2-$. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante las Fórmulas (IIc) y (IId) como se muestra a continuación:



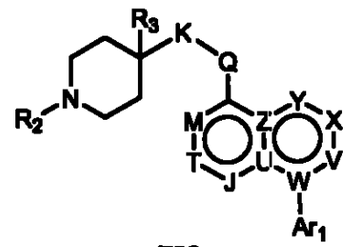
(IIc)



(IId)

donde cada variable de las Fórmulas (IIc) y (IId) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, A y B son ambas $-CH_2CH_2-$ y E es CH. En algunas realizaciones, A y B son ambas $-CH_2CH_2-$, D es $N-R_2$, y E es CR_3. En algunas realizaciones, A y B son ambas $-CH_2CH_2-$, E es CH, y D es $N-R_2$. Algunas realizaciones de la presente invención se pueden representar mediante la Fórmula (IIf) como se muestra a continuación:

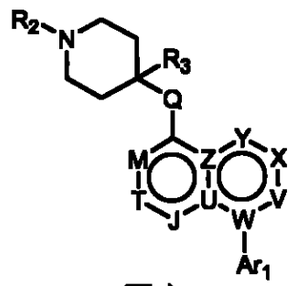
251



(IIf)

donde cada variable de la Fórmula (IIf) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIf) y R_3 es H. En otra realización, K es un enlace. En aun otras realizaciones, K es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIg) como se muestra a continuación:

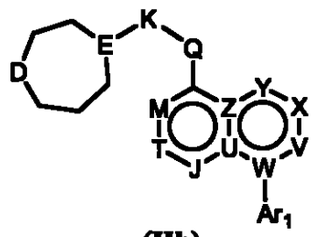


(IIg)

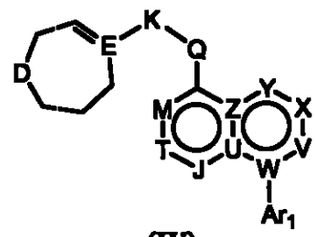
donde cada variable de la Fórmula (IIg) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R_3 es H y Q es O (es decir, oxígeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_2 y B es un grupo alquileno C_3 donde A y B están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y se pueden representar las Fórmulas (IIh) y (III) como se muestra a continuación:

255



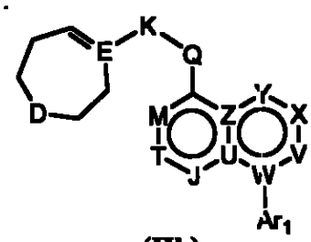
(IIh)



(III)

donde cada variable de las Fórmulas (IIh) y (III) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A es un grupo alquileno C_3 y B es un grupo alquileno C_2 donde A y B están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -$CHCH_2CH_2$-and B es -CH_2CH_2-; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIk) como se muestra a continuación:

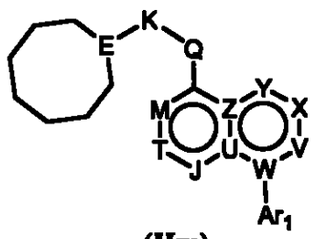


(IIk)

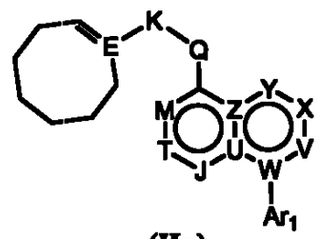
donde cada variable en la Fórmula (IIk) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde A y B son ambos grupos alquileno C_3 opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es -$CH_2CH_2CH_2$- o -$CHCH_2CH_2$- y B es -$CH_2CH_2CH_2$- y se representan mediante las Fórmulas (IIm) y (IIn) respectivamente como se muestra a continuación:

253



(IIm)

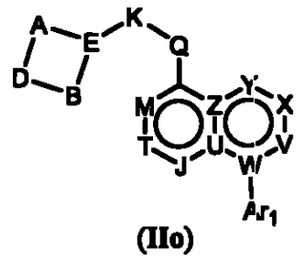


(IIn)

donde cada variable en las Fórmulas (IIm) y (IIn) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde --- es un enlace simple, estas realizaciones son representadas mediante la Fórmula (IIo) como se muestra a continuación:

:



(IIo)

donde cada variable en la Fórmula (IIo) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde E es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde E es CR_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 es H.

En algunas realizaciones, E es CH y D es N-R_2.

En algunas realizaciones, E es CH y D es CHR_2.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde --- es un doble enlace. Se entiende que cuando --- es un doble enlace

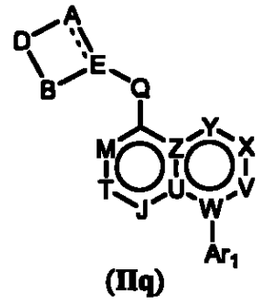
257

254

entonces E es CR_3 (es decir, átomo de carbono) y E no es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde K es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno. En algunas realizaciones, K es un grupo $-CH_2-$. En algunas realizaciones, K es un grupo $-CH_2CH_2-$.

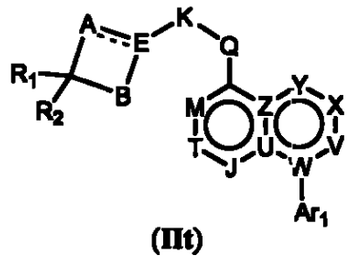
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde K es un enlace; estas realizaciones son representadas mediante la Fórmula (IIq) como se muestra a continuación:



(IIq)

donde cada variable en la Fórmula (IIq) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, Q es O (es decir, un átomo de oxígeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es CR_1R_2 y se pueden representar mediante la Fórmula (IIt) como se muestra a continuación:



(IIt)

258

donde cada variable de la Fórmula (IIt) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por H, amino, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, carboxamida, carboxi, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, OCF_3, $OCHF_2$, CF_3, CHF_2 y F. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-8}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}–heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2SCH_3, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$,

256

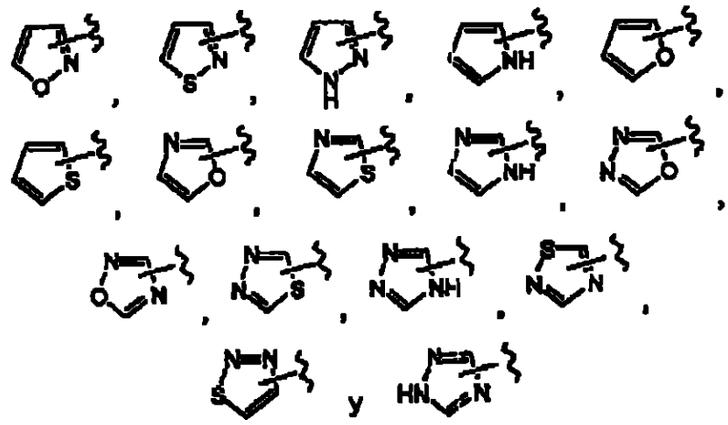
$CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_2-ciclopropilo CH_2OCH_2-ciclobutilo, CH_2OCH_2-ciclopentilo, CH_2OCH_2-ciclohexilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopentilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo y $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo. 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo compuesto por 5 átomos en el anillo aromático y se representan por las siguientes fórmulas:

TABLA 2A

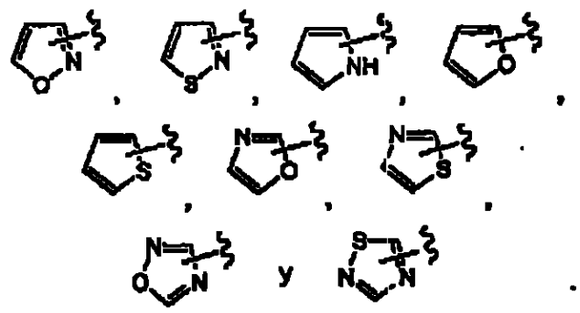
260

257



donde el heteroarilo de cinco miembros se une en cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo se puede unir en uno de los nitrógenos del anillo (es decir, un grupo imidazol-1-ilo) o en uno de los carbonos del anillo (es decir, grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imiadazol-5-ilo). En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo pero sin limitaciones, los que se muestran en la TABLA 2A, opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil-C_{3-8}–heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

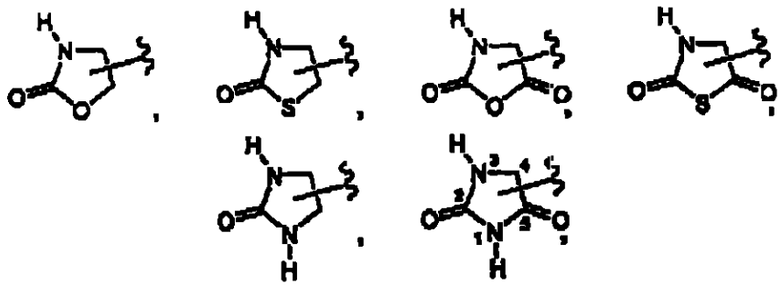
En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo compuesto por 5 átomos en el anillo aromático y se representa por las siguientes fórmulas:



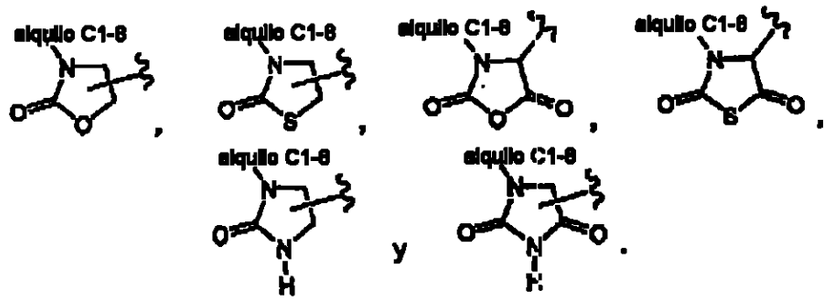
donde el heteroarilo de 5 miembros se une en cualquier posición disponible del anillo, como ya se describió antes. En algunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil-C_{3-8}–heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones R_2 es un grupo heterocíclico representado, por ejemplo, mediante las fórmulas de la TABLA 2B.

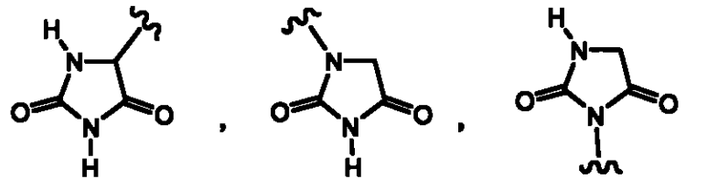
TABLA 2B



259

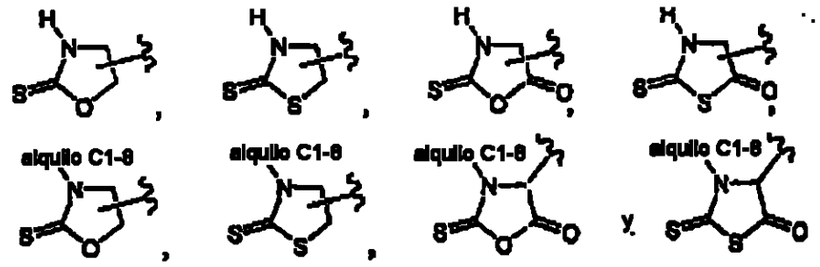


Se entiende que cualquiera de los grupos heterocíclicos que se muestran en las TABLAS 2B a 2E se pueden unir a cualquier carbono del anillo o nitrógeno del anillo, según lo permita la fórmula respectiva, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, un grupo 2,5-dioxo-imidazolidinilo puede estar unido al carbono del anillo o a cualquiera de los dos nitrógenos del anillo, para dar las siguientes fórmulas, respectivamente:



En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2C.

TABLA 2C

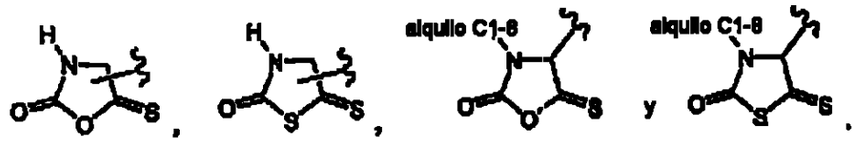


En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2D.

268

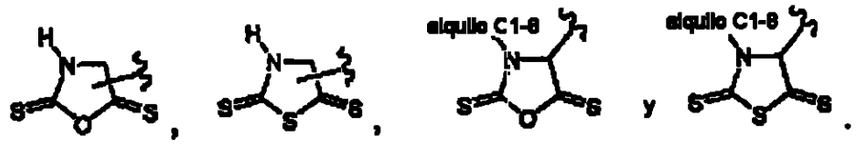
260

TABLA 2D



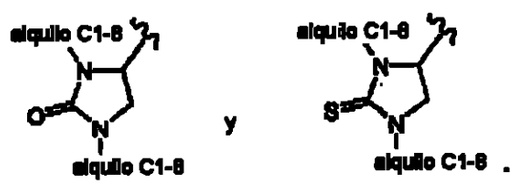
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2E.

TABLA 2E



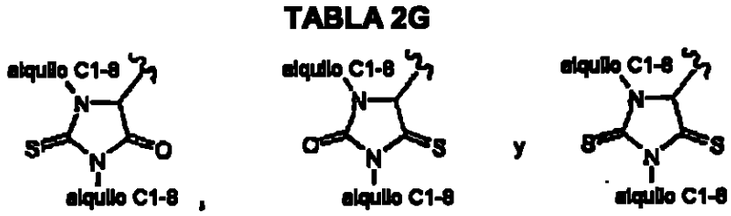
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2F donde el grupo alquilo C_{1-6} de los respectivos nitrógenos del anillo puede ser igual o diferente.

TABLA 2F



En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2G donde el grupo alquilo C_{1-6} de los respectivos nitrógenos del anillo puede ser igual o diferente.

TABLA 2G



Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente

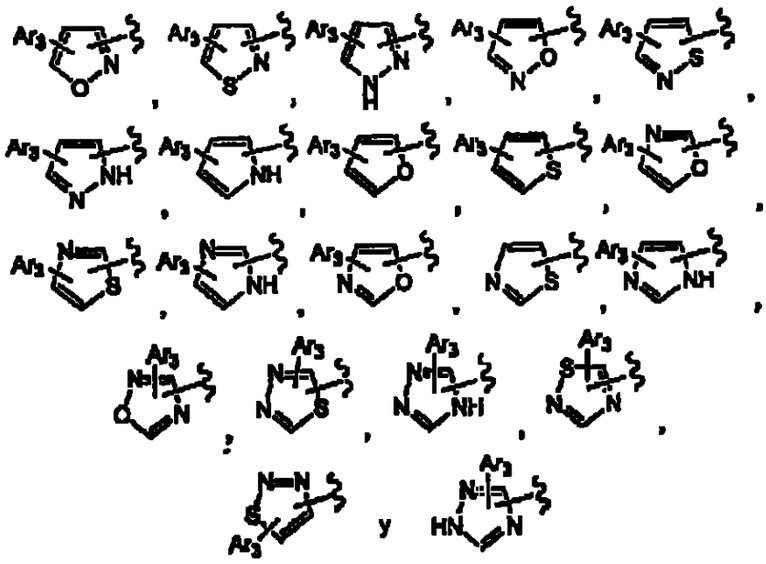
264

261

arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil-C_{3-6}–heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo que contiene 5 átomos en el anillo aromático y son representados por las siguientes fórmulas, que se muestran en la TABLA 3.

TABLA 3



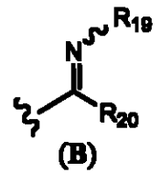
donde el heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición del anillo, por ejemplo un anillo imidazolilo puede estar unido a uno de los nitrógenos del anillo (es decir, un grupo imidazol-1-ilo) o a uno de los carbonos del anillo (es decir, grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imiadazol-5-ilo) y Ar_3 está unido a cualquiera de los átomos disponibles restantes del anillo. En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas realizaciones, Ar_2 es un fenilo y Ar_3 es

265

762

heteroarilo (por ejemplo un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A, *supra*). En algunas realizaciones el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, hidroxilo y nitro.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es la Fórmula (B):

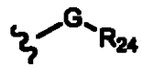


(B)

donde:

R_{19} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y R_{20} es F, Cl, Br o CN.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es la Fórmula (C):



(C)

donde:

G se selecciona del grupo formado por C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, OC(S), $CR_{25}R_{26}$, O, S, S(O) y $S(O)_2$; donde R_{25} y R_{26} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino,

263

carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, OC(S) y $CR_{25}R_{26}$. En algunas realizaciones, R_{24} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, OC(S) y $CR_{25}R_{26}$. En algunas realizaciones, R_{24} es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la Fórmula (IIt) donde R_2 es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, OC(S) y $CR_{25}R_{26}$. En algunas realizaciones, R_{24} es heteroarilo opcionalmente sustituido

262

264

con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{24} se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R_{24} es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_{25} y R_{26} son independientemente H o alquilo C_{1-2} .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo formado por O, S, S(O) y $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{24} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Formula (IIt) donde R_2 es Formula (C) y G se selecciona del grupo formado por O, S, S(O) y $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{24} es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilo, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIt) donde R_2 es de la Fórmula (C) y G se selecciona del grupo

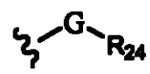
268

265

formado por O, S, S(O) y $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{24} es heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilo, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{24} se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R_{24} es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es un grupo de Fórmula (C):

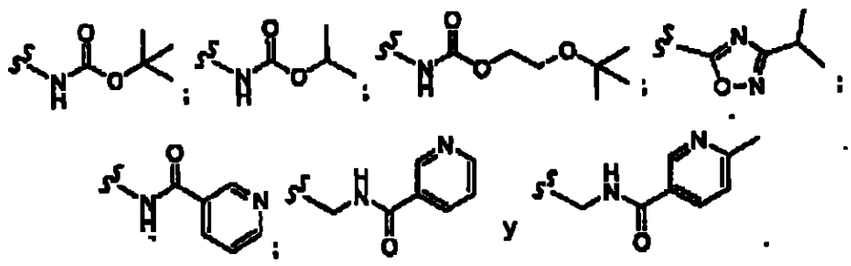


(C)

donde G es:

-NHC(O)-, -NH-, -NHC(O)O-, $-CH_2NHC(O)$-, o un enlace; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, y alquilo C_{1-8}.

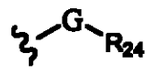
En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por los siguientes:



y

269

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}-$, o un enlace, donde R_{25}, y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, heterocíclico y fenilo.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-CR_{25}R_{26}C(O)R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)NR_{25}R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es R_{24} (es decir, -G- es un enlace).

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(O)OR_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-C(S)NR_{25}R_{24}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (C) es $-CR_{25}R_{26}R_{24}$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o

heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-7} cada uno sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico,

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7} donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, carboxi, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7}.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquil C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo

y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-8}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2R_{24}$, o $-R_{24}$ y R_{24} es alquilo, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y pacido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2R_{24}$, o $-R_{24}$, y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acil C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-S(O)_2R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes

seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-S(O)_2R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o heteroarilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos alquilo C_{1-8}.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2C(O)R_{24}$ y R_{24} es fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, y fenilo.

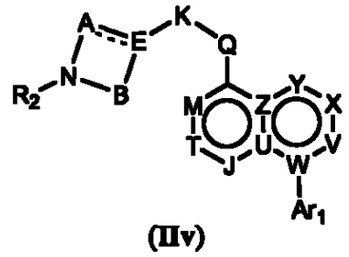
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2C(O)NHR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con entre 1 y 5

270

sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es $-CH_2C(O)NHR_{24}$ y donde R_{24} es fenilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es $N-R_2$ y se representa mediante la Fórmula (IIv):



(IIv)

donde cada variable en la Fórmula (IIv) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquileno C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi

271

C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, R_2 es piridilo. En algunas realizaciones, R_2 es 2-piridilo.

En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por $CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2(CH_2)_4CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por: CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$ y $CH_2(CH_2)_3CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2SCH_3, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 es CH_2-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por CH_2OCH_2-ciclopropilo, CH_2OCH_2-ciclobutilo, CH_2OCH_2-ciclopentilo, CH_2OCH_2-ciclohexilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopentilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo y $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo. En

275

272

algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIv) y R_2 es un heteroarilo que contiene 5 átomos en el anillo seleccionados del grupo que se muestra en la TABLA 2A. En algunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}- heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones R_2 es un grupo heterocíclico seleccionado de los grupos que se muestran en las TABLAS 2B a 2G.

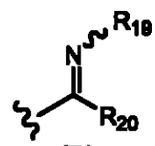
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi,

276

273

ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro. En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo que contiene 5 átomos en un anillo aromático seleccionados del grupo que se muestra en la TABLA 3. En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas realizaciones, Ar_2 es un fenilo y Ar_3 es heteroarilo (por ejemplo un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A o la TABLA 4, *supra*). En algunas realizaciones, el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, carboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, ciano, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro.

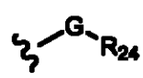
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula (B):



(B)

donde R_{19} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y R_{20} es F, Cl, Br o CN.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R_2 es la Fórmula (C):



(C)

donde G se selecciona del grupo formado por C(O), C(O)NR_{25}, C(O)O, C(S), C(S)NR_{25}, C(S)O, $CR_{25}R_{26}$ y $S(O)_2$, donde R_{25} y R_{26} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por

274

acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}-heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R_2 es la Fórmula (C) y R_{24} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas realizaciones, el grupo -G-R_{24} se selecciona del grupo formado por $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)C(CH_3)_3$, $C(O)CH_2C(CH_3)_3$, CH3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$, $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CO_2C(CH_3)_3$, $CO_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CO_2CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CO_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2C(CH_3)_3$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (IIv) donde R_2 es la Fórmula (C) y R_{24} es fenilo opcionalmente

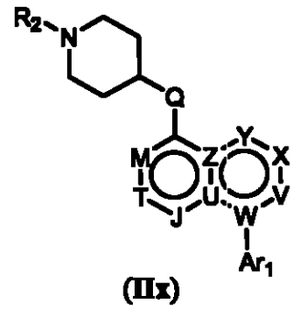
275

sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la Fórmula (IIv) donde R_2 es la Fórmula (C) y R_{24} es heteroarilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{24} se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, R_{24} es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_{25} y R_{28} son independientemente H o alquilo C_{1-2}.

En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2CH_2-$, D es NR_2, E es CH, ---- es un enlace simple, y K es un enlace simple; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIx) como se muestra a continuación:



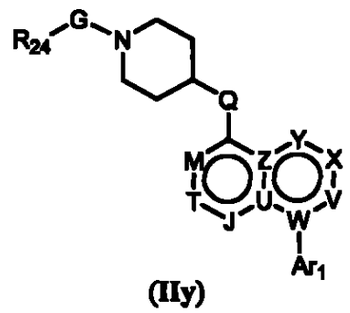
(IIx)

279

276

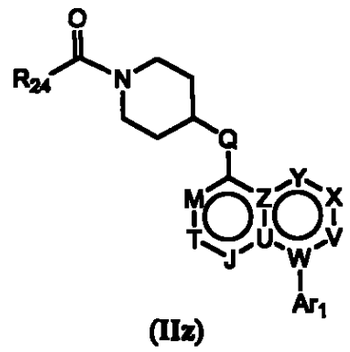
donde cada variable en la Fórmula (IIx) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula (IIx) y Q es O (es decir, un átomo de oxígeno) o NH.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (IIx) donde R_2 es la Fórmula (C); estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIy) como se muestra a continuación:



(IIy)

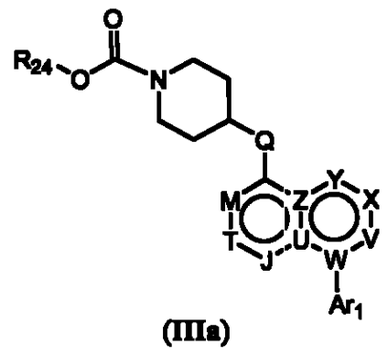
donde cada variable de la Fórmula (IIy) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, G es C(O), $C(O)NR_{25}$, C(O)O, C(S), $C(S)NR_{25}$, C(S)O, $CR_{25}R_{26}$ o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, G es C(O) y se pueden representar mediante la Fórmula (IIz) como se muestra a continuación:



(IIz)

donde cada variable de la Fórmula (IIz) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*. En algunas realizaciones, G es C(O)O y se pueden representar mediante la Fórmula (IIIa) como se muestra a continuación:

280



(IIIa)

donde cada variable en la Fórmula (IIIa) tiene el mismo significado que se describe en la presente, *supra e infra*.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es alquil C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-8}- heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-8}- heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6},

278

alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}-heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el fenilo está sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} y halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4} y halógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{24} es heteroarilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}-heteroalquileno C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8},

282

279

dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el heteroarilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4} y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 4, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo.

En algunas realizaciones, R_{24} es 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, o 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmulas (IIy), (IIx) o (IIIa) y Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$. En otras realizaciones, Q es NH u O.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo

283

280

heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es arilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-}

284

281

$_4$, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fosfonooxi donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8}, C_{1-4} haloalquilo, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo,

285

282

heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente

286

783

sustituido con R_{13}. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno y sulfonamida.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CCH, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ y $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ y $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por fenilosulfonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2CF_3, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, SCF_3, $SCHF_2$ y SCH_2CF_3. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por heterocíclico, heteroarilo, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-

284

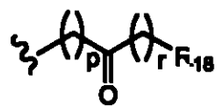
dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, heterocíclico, hidroxilo y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes selecciona independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el alquilsulfonilo C_{1-4} es sustituido con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4},

288

285

alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{13} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con R_{13}. En algunas realizaciones, R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 0. En algunas realizaciones, R_{18} es heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-

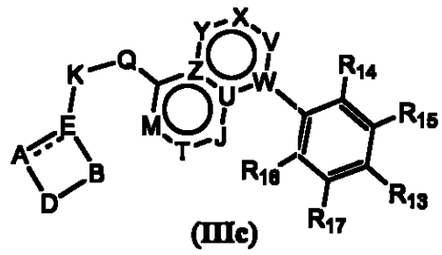
284

285

5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{18} es carboalcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, p = 2 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{18} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-8}.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con R_{14}-R_{17}. En algunas realizaciones, R_{14}-R_{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, un R_{14}-R_{17} es un halógeno. En otras realizaciones, el halógeno es un átomo de flúor.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo y R_{13} es substituido en la posición para del fenilo; estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIIc) como se muestra a continuación:



(IIIc)

donde cada variable de la Fórmula (IIIc) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

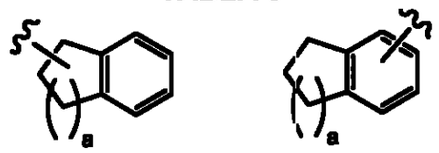
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{14}-R_{17} forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con el grupo fenilo, donde el

290

287

grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo y dos grupos adyacentes R_{14}-R_{17} forman un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, como se representa en la TABLA 5:

TABLA 5



donde "a" es 1, 2 o 3, para dar un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado junto al grupo fenilo, donde dos de los carbonos del anillo se comparten entre los grupos cicloalquilo y fenilo. En algunas realizaciones, 1, 2, o 3 carbonos del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, de O, S, y N, donde N está sustituido con H o alquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 5 miembros y el grupo fenilo forman un grupo 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo forman juntos un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 7 miembros forman con el grupo fenilo un 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi,

288

ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4},

292

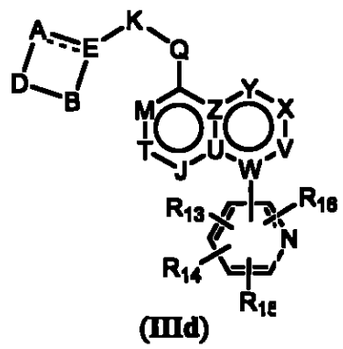
alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por C_{1-8} acilsulfonamida, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-8}, y halógeno.

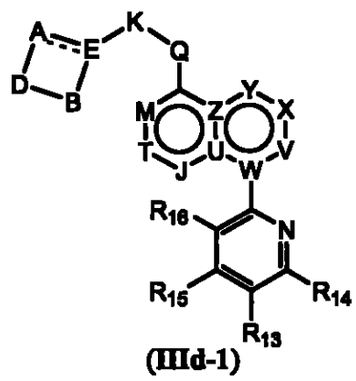
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula **(IIId)** como se muestra a continuación:



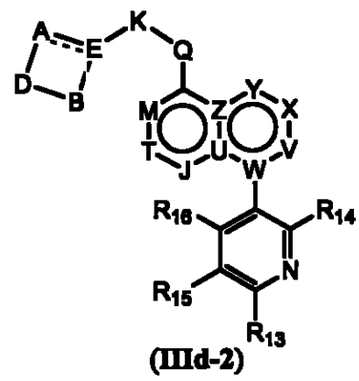
(IIId)

donde cada variable de la Fórmula **(IIId)** tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmulas **(IIId-1)** y **(IIId-2)** como se muestra a continuación:



(IIId-1)



(IIId-2)

donde cada variable de las Fórmulas (IIId-1) y (IIId-2) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{13}. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno y sulfonamida. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CCH, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ y $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ y $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

291

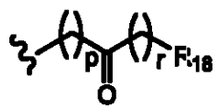
En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por fenilosulfonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2CF_3, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, SCF_3, $SCHF_2$ y SCH_2CF_3. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por heterocíclico, heteroarilo, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4}, opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, heterocíclico, hidroxilo y fenilo. En algunas realizaciones, R_{13} es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el

295

292

alquilsulfonilo C_{1-4} está sustituido con un grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, R_{13} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{13} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{13}. En algunas realizaciones, R_{13} es de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{18} es H, acilo acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el

293

heteroarilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 0. En algunas realizaciones, R_{18} es heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y hidroxilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona del grupo formado por 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{18} es carboalcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, p = 2 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{18} es H, acilo C_{1-5} o alquiloC_{1-6}.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{14}-R_{17}. En algunas realizaciones, R_{14}-R_{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, un R_{14}-R_{17} es halógeno. En otras realizaciones, el halógeno es flúor.

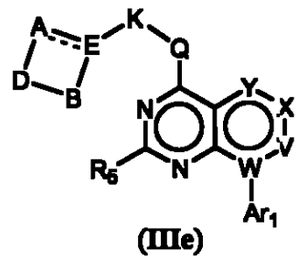
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{14}-R_{17} donde dos grupos adyacentes R_{14}-R_{17}

294

forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros con el grupo heteroarilo, donde el grupo de 5, 6 ò 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo de 5 miembros heterocíclico con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo heteroarilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 y R_4 son independientemente H o CH_3.

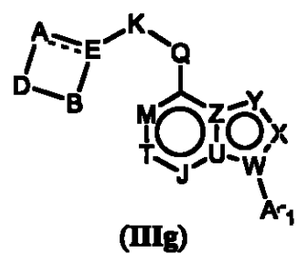
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde M y J son ambos N (es decir, átomos de nitrógeno) y T es CR_5. En algunas realizaciones, Z y U son ambos C (es decir un átomo de carbono); estas realizaciones se pueden representar mediante la Fórmula (IIIe) como se muestra a continuación:



(IIIe)

donde cada variable de la Fórmula (IIIe) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde V es un enlace; estas realizaciones se representan mediante la Fórmula (IIIg) como se muestra a continuación:



(IIIg)

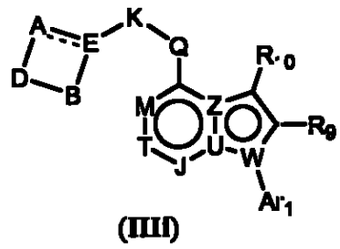
298

295

donde cada variable de la Fórmula (IIIg) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde W es N.

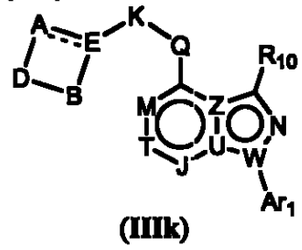
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es CR_9 e Y es CR_{10}. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIII):



(IIII)

donde cada variable de la Fórmula (IIII) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es N e Y es CR_{10}. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIIk):

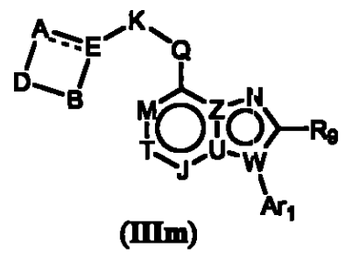


(IIIk)

donde cada variable de la Fórmula (IIIk) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

294

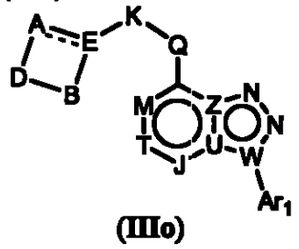
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es CR_9 e Y es N. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIIm):



(IIIm)

donde cada variable de la Fórmula (IIIm) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X e Y son ambos N. En algunas realizaciones, V es un enlace y se representa mediante la Fórmula (IIIo):

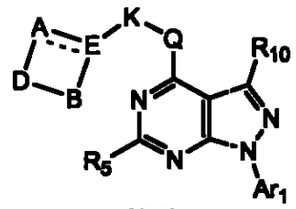


(IIIo)

donde cada variable de la Fórmula (IIIo) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones W es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):

300



(H7)

donde:

A es $-CH_2-$, o $-CH_2CH_2-$;

B es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$;

E es CH;

___ es un enlace simple;

D es $N-R_2$;

K es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, o un enlace;

Q es O, S, S(O), $S(O)_2$, NH;

R_5 es H, CH_3 o $N(CH_3)_2$;

R_{10} es H o CH_3;

R_2 es $-CR_{25}R_{26}C(O)R_{24}$, $-C(O)R_{24}$, $-C(O)NR_{25}R_{24}$, $-R_{24}$, $-C(O)OR_{24}$, $-C(S)NR_{25}R_{24}$, o $-CR_{25}R_{26}R_{24}$, donde R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi-C_{1-6}, carboxi, ciano, C_{3-7}, cicloalquilo, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dichos alquilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico; y R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo $_{1-8}$; y

Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi,

ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por C_{1-4} alcoxi e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

E es CH;

___ es un enlace simple;

D es $N-R_2$;

K es un enlace;

Q es O, o NH;

R_5 y R_{10} son ambos H;

R_2 es $-C(O)OR_{24}$ donde R_{24} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi,

299

ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, halolaquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fenoxi; y

Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquialmino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclicocarbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalcoxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula (H7):

donde:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

E es CH;

<u>- - -</u> es un enlace simple;

D es $N-R_2$

K es un enlace;

303

300

Q es O, o NH;

R_5 y R_{10} son ambos H;

R_2 es $-C(O)OR_{24}$ donde R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7};

Ar_1 es fenilo, 3-piridilo, o 2-piridilo cada uno opcionalmente sustituidos con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17},

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, oxi-heterocíclico, carbonilo heterocíclico, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, carbonilo heterocíclico y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente CH_3, o F.

En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo formado por metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, y *n*-pentiloxicarbonilo.

En algunas realizaciones, R_{11} se selecciona del grupo formado por

sulfamoilo [es decir, $-S(O)_2NH_2$],

acetilsulfamoilo [es decir, $-S(O)_2NHC(O)CH_3$],

propionilsulfamoilo [es decir, $-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$],

304

301

butirilsulfamoilo [es decir, -$S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$],

pentanoilsulfamoilo [es decir, -$S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$],

metansulfonilo [es decir, -$S(O)_2CH_3$],

etansulfonilo [es decir, -$S(O)_2CH_2CH_3$],

propan-1-sulfonilo [es decir, -$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$],

hidroximetilo (es decir, -CH_2OH),

2-hidroxietilo (es decir, -CH_2CH_2OH),

3-hidroxipropilo (es decir, -$CH_2CH_2CH_2OH$),

4-hidroxi-butilo (es decir, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$),

fosfonooximetilo [es decir, -$CH_2OP(O)(OH)_2$],

2-fosfonooxi-etilo [es decir, -$CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$],

3-fosfonooxi-propilo [es decir, -$CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$], y

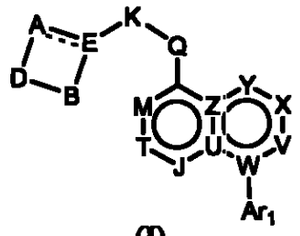
4-fosfonooxi-butilo [es decir, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$].

Los inventores han descubierto que diversos anillos aromáticos fusionados se pueden utilizar en la presente invención. El sistema de anillos fusionados se representa genéricamente por el anillo designado por las variables G, F, J, U, W, V, X, Y y Z de la Fórmula (I) además de otras fórmulas descritas en la presente. En algunas realizaciones, el anillo fusionado es un anillo fusionado 6-6 donde dos átomos del anillo (es decir, U y Z) son mutuamente compartidos por ambos anillos. En algunas realizaciones, el sistema de anillos fusionados es un anillo fusionado 6-5 donde dos átomos del anillo (es decir, U y Z) son mutuamente compartidos por ambos anillos. Entre los anillos fusionados representativos de la presente invención se incluyen, sin limitaciones, los descritos en la TABLA 6 que se muestra a continuación:

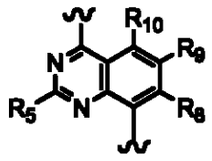
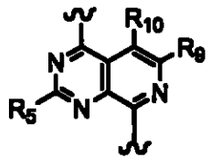
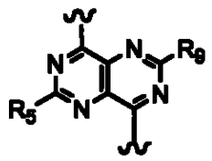
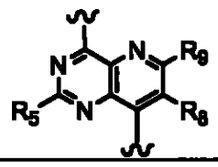
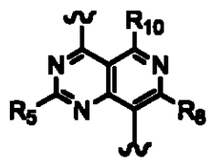
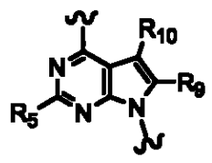
305

302

TABLA 6

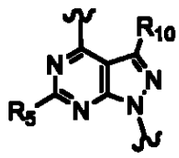
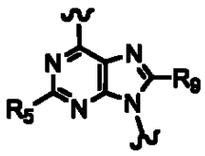
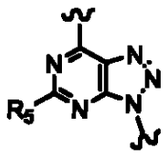
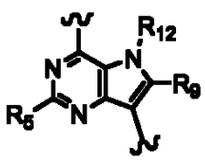
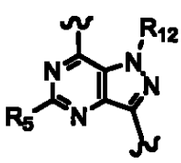
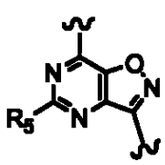
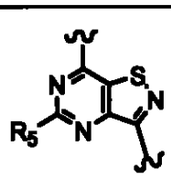
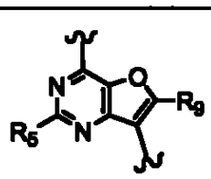


(I)

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H1		N	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	CR_8	C	C	C
H2		N	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	N	C	C	C
H3		N	CR_5	N	N	CR_9	N	C	C	C
H4		N	CR_5	N	N	CR_9	CR_8	C	C	C
H5		N	CR_5	N	CR_{10}	N	CR_8	C	C	C
H6		N	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	N	C	C

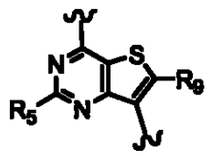
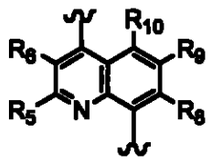
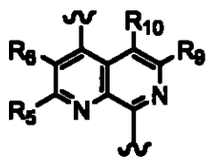
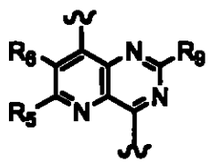
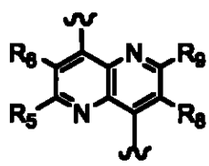
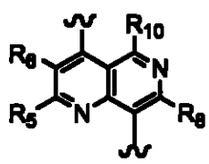
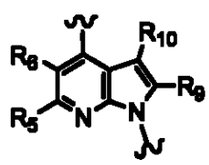
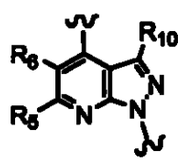
306

303

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H7		N	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	N	C	C
H8		N	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	N	C	C
H9		N	CR_5	N	N	N	Un enlace	N	C	C
H10		N	CR_5	N	NR_{12}	CR_9	Un enlace	C	C	C
H11		N	CR_5	N	NR_{12}	N	Un enlace	C	C	C
H12		N	CR_5	N	O	N	Un enlace	C	C	C
H13		N	CR_5	N	S	N	Un enlace	C	C	C
H14		N	CR_5	N	O	CR_9	Un enlace	C	C	C

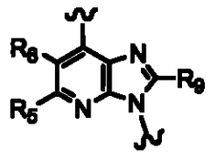
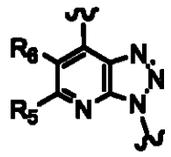
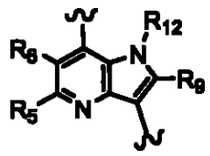
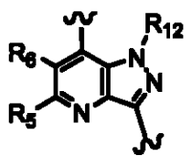
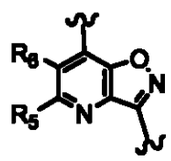
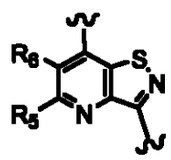
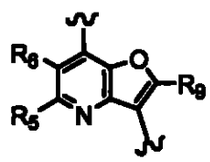
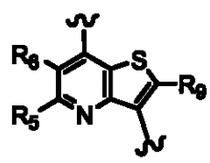
304

304

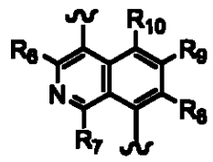
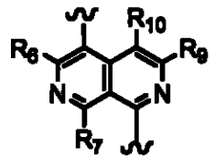
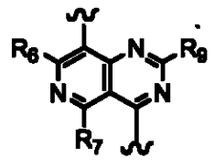
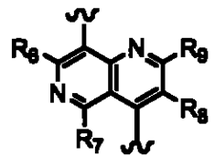
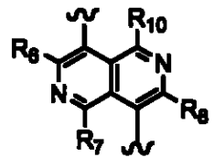
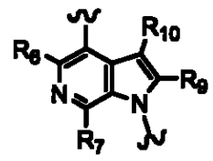
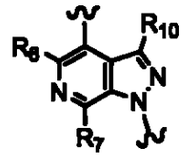
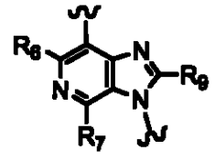
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H15		N	CR_6	N	S	CR_9	Un enlace	C	C	C
H16		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	CR_8	C	C	C
H17		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	N	C	C	C
H18		CR_6	CR_5	N	N	CR_9	N	C	C	C
H19		CR_6	CR_5	N	N	CR_9	CR_8	C	C	C
H20		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	N	CR_8	C	C	C
H21		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	N	C	C
H22		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	N	C	C

308

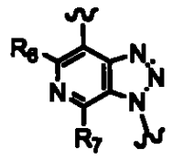
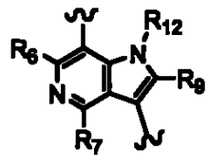
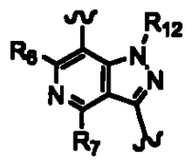
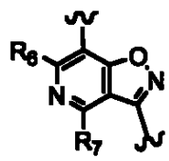
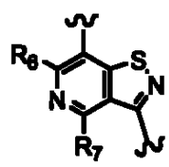
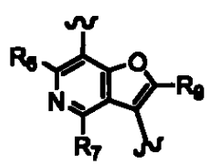
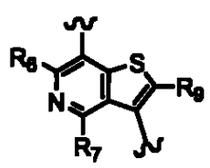
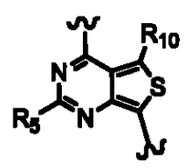
305

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H23		CR_6	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	N	C	C
H24		CR_6	CR_5	N	N	N	Un enlace	N	C	C
H25		CR_6	CR_5	N	NR_{12}	CR_9	Un enlace	C	C	C
H26		CR_6	CR_5	N	NR_{12}	N	Un enlace	C	C	C
H27		CR_6	CR_5	N	O	N	Un enlace	C	C	C
H28		CR_6	CR_5	N	S	N	Un enlace	C	C	C
H29		CR_6	CR_5	N	O	CR_9	Un enlace	C	C	C
H30		CR_6	CR_5	N	S	CR_9	Un enlace	C	C	C

306

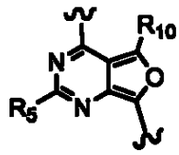
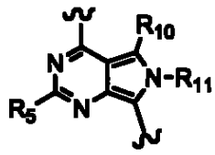
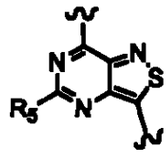
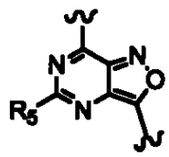
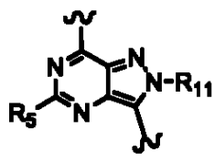
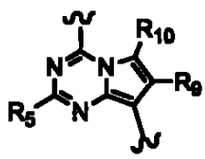
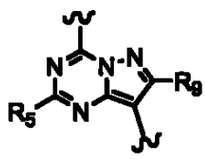
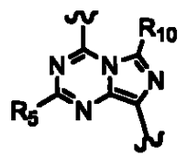
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H31		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	CR_9	CR_8	C	C	C
H32		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	CR_9	N	C	C	C
H33		CR_6	N	CR_7	N	CR_9	N	C	C	C
H34		CR_6	N	CR_7	N	CR_9	CR_8	C	C	C
H35		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	N	CR_8	C	C	C
H36		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	N	C	C
H37		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	N	C	C
H38		CR_6	N	CR_7	N	CR_9	Un enlace	N	C	C

307

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H39		CR_6	N	CR_7	N	N	Un enlace	N	C	C
H40		CR_6	N	CR_7	NR_{12}	CR_9	Un enlace	C	C	C
H41		CR_6	N	CR_7	NR_{12}	N	Un enlace	C	C	C
H42		CR_6	N	CR_7	O	N	Un enlace	C	C	C
H43		CR_6	N	CR_7	S	N	Un enlace	C	C	C
H44		CR_6	N	CR_7	O	CR_9	Un enlace	C	C	C
H45		CR_6	N	CR_7	S	CR_9	Un enlace	C	C	C
H46		N	CR_5	N	CR_{10}	S	Un enlace	C	C	C

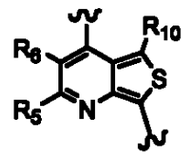
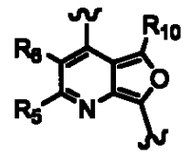
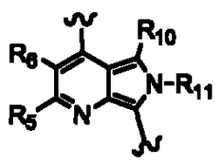
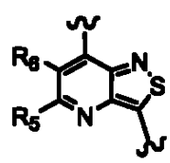
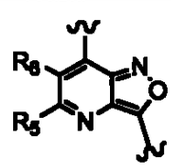
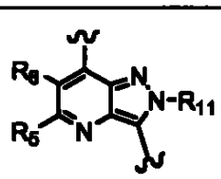
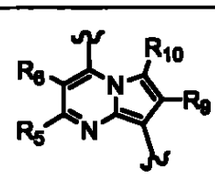
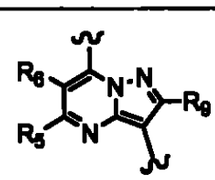
~~344~~

308

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H47		N	CR_5	N	CR_{10}	O	Un enlace	C	C	C
H48		N	CR_5	N	CR_{10}	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H49		N	CR_5	N	N	S	Un enlace	C	C	C
H50		N	CR_5	N	N	O	Un enlace	C	C	C
H51		N	CR_5	N	N	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H52		N	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	N	C
H53		N	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	C	N	C
H54		N	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	C	N	C

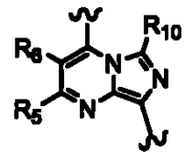
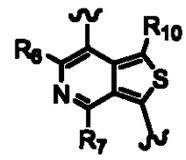
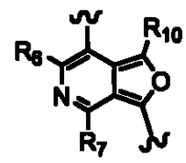
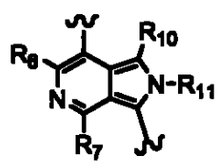
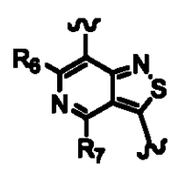
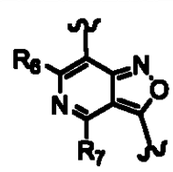
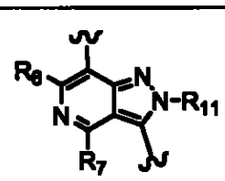
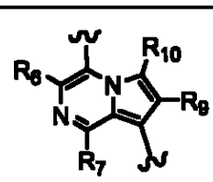
312

309

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H55		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	S	Un enlace	C	C	C
H56		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	O	Un enlace	C	C	C
H57		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H58		CR_6	CR_5	N	N	S	Un enlace	C	C	C
H59		CR_6	CR_5	N	N	O	Un enlace	C	C	C
H60		CR_6	CR_5	N	N	NR_9	Un enlace	C	C	C
H61		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	N	C
H62		CR_6	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	C	N	C

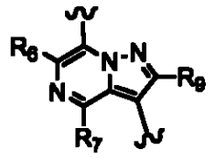
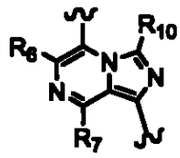
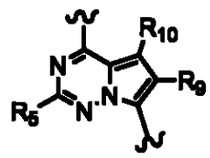
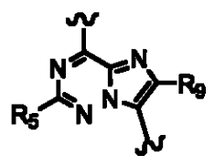
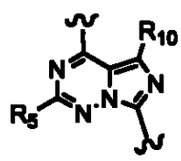
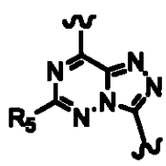
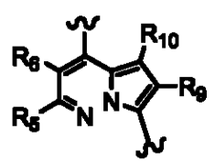
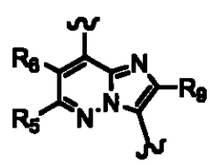
343

310

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H63		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	C	N	C
H64		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	S	Un enlace	C	C	C
H65		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	O	Un enlace	C	C	C
H66		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H67		CR_6	N	CR_7	N	S	Un enlace	C	C	C
H68		CR_6	N	CR_7	N	O	Un enlace	C	C	C
H69		CR_6	N	CR_7	N	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H70		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	N	C

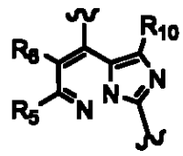
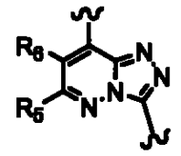
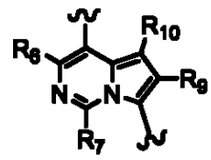
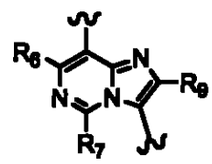
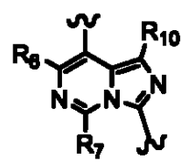
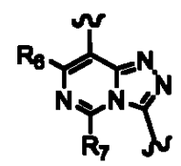
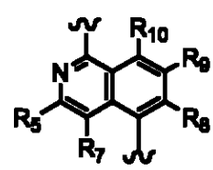
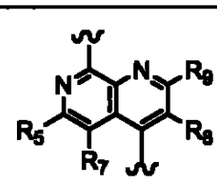
344

311

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H71		CR_6	N	CR_7	N	CR_9	Un enlace	C	N	C
H72		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	C	N	C
H73		N	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	C	N
H74		N	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	C	C	N
H75		N	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	C	C	N
H76		N	CR_5	N	N	N	Un enlace	C	C	N
H77		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	C	N
H78		CR_6	CR_5	N	N	CR_9	Un enlace	C	C	N

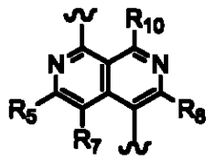
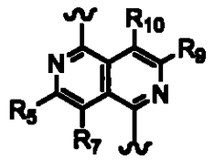
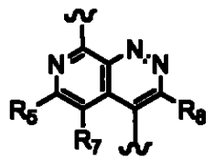
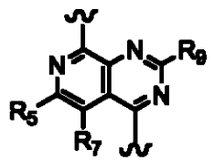
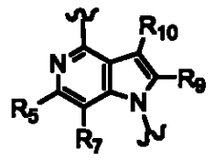
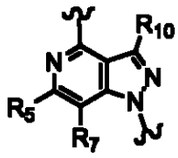
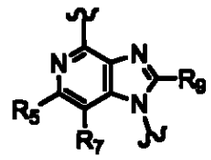
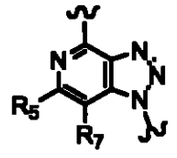
315

312

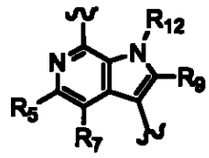
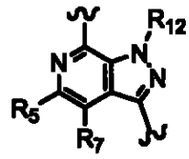
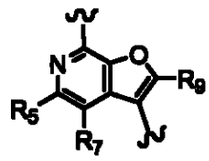
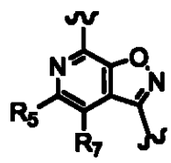
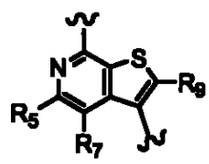
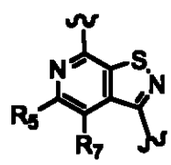
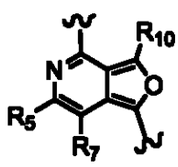
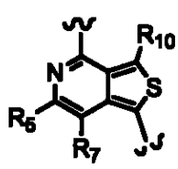
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H79		CR_6	CR_5	N	CR_{10}	N	Un enlace	C	C	N
H80		CR_6	CR_5	N	N	N	Un enlace	C	C	N
H81		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	C	N
H82		CR_6	N	CR_7	N	CR_9	Un enlace	C	C	N
H83		CR_6	N	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	C	C	N
H84		CR_6	N	CR_7	N	N	Un enlace	C	C	N
H85		N	CR_5	CR_7	CR_{10}	CR_9	CR_8	C	C	C
H86		N	CR_5	CR_7	N	CR_9	CR_8	C	C	C

346

313

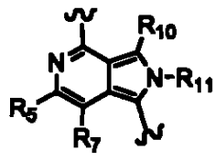
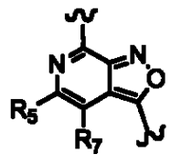
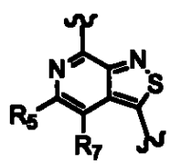
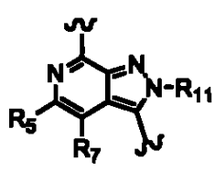
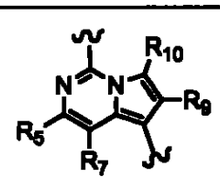
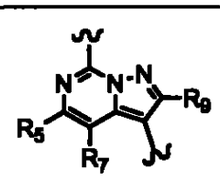
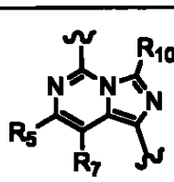
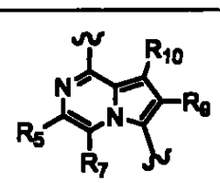
No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H87		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	N	CR_8	C	C	C
H88		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	CR_9	N	C	C	C
H89		N	CR_6	CR_7	N	N	CR_8	C	C	C
H90		N	CR_6	CR_7	N	CR_9	N	C	C	C
H91		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	N	C	C
H92		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	N	C	C
H93		N	CR_6	CR_7	N	CR_9	Un enlace	N	C	C
H94		N	CR_6	CR_7	N	N	Un enlace	N	C	C

314

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H95		N	CR_6	CR_7	NR_{12}	CR_9	Un enlace	C	C	C
H96		N	CR_5	CR_7	NR_{12}	N	Un enlace	C	C	C
H97		N	CR_6	CR_7	O	CR_9	Un enlace	C	C	C
H98		N	CR_6	CR_7	O	N	Un enlace	C	C	C
H99		N	CR_5	CR_7	S	CR_9	Un enlace	C	C	C
H100		N	CR_5	CR_7	S	N	Un enlace	C	C	C
H101		N	CR_5	CR_7	CR_{10}	O	Un enlace	C	C	C
H102		N	CR_5	CR_7	CR_{10}	S	Un enlace	C	C	C

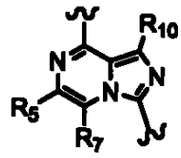
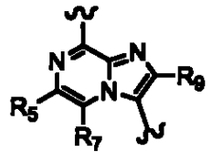
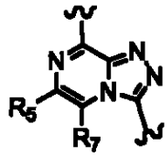
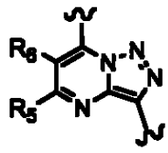
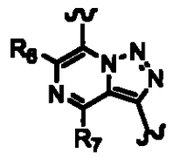
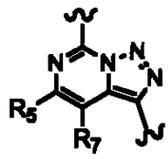
318

315

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H103		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H104		N	CR_5	CR_7	N	O	Un enlace	C	C	C
H105		N	CR_6	CR_7	N	S	Un enlace	C	C	C
H106		N	CR_6	CR_7	N	NR_{11}	Un enlace	C	C	C
H107		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	N	C
H108		N	CR_6	CR_7	N	CR_9	Un enlace	C	N	C
H109		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	C	N	C
H110		N	CR_5	CR_7	CR_{10}	CR_9	Un enlace	C	C	N

319

316

No.	Sistema de Anillos Fusionados	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H111		N	CR_6	CR_7	CR_{10}	N	Un enlace	C	C	N
H112		N	CR_6	CR_7	N	CR_9	Un enlace	C	C	N
H113		N	CR_6	CR_7	N	N	Un enlace	C	C	N
H114		CR_8	CR_6	N	N	N	Un enlace	C	N	C
H115		CR_8	N	CR_7	N	N	Un enlace	C	N	C
H116		N	CR_6	CR_7	N	N	Un enlace	C	N	C

Algunas realizaciones de la presente invención corresponden a compuestos en los cuales M, J, X y W son todos N; T es CR_5; Y es CR_{10}; V es un enlace; y Z y U son ambos C.

Algunas realizaciones de la presente invención corresponden a compuestos en los cuales M, J, X y W son todos N; T es CR_5, donde R_5 es -H,

320

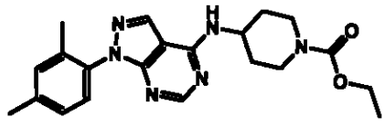
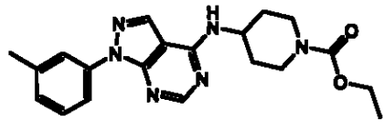
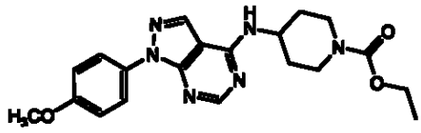
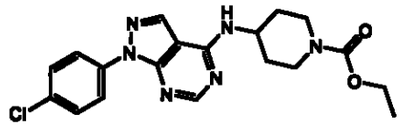
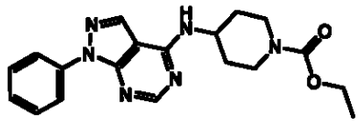
317

$-CH_3$, o $-N(CH_3)_2$; Y es CR_{10}, donde R_{10} es -H o $-CH_3$; V es un enlace; y Z y U son ambos C.

Algunas realizaciones de la presente invención corresponden a compuestos en los cuales M, J, X y W son todos N; T es C-H; Y es C-H; V es un enlace; y Z y U son ambos C.

En algunas realizaciones de la presente invención un compuesto no es uno o más de los compuestos ilustrados en la Tabla 7 que sigue.

TABLA 7

Estructura	Nombre Químico
	Etil éster del ácido 4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
	Etil éster del ácido 4-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico
	Etil éster del ácido 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
	Etil éster del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
	Etil éster del ácido 4-(1-Fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico

Algunas realizaciones de la presente invención corresponden a compuestos en los cuales R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo integrado por H, C_{1-4} alcoxi, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, cialoalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-4}.

324

318

En algunas realizaciones, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} son independientemente H o alquilo C_{1-8}.

En algunas realizaciones, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} son independientemente H o CH_3.

En algunas realizaciones, R_5 es H.

Algunas realizaciones de la presente invención corresponden a compuestos en los cuales R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo integrado por H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{11} y R_{12} son independientemente H o alquilo C_{1-8}.

En algunas realizaciones, R_{11} y R_{12} son independientemente H o alquilo C_{1-8}.

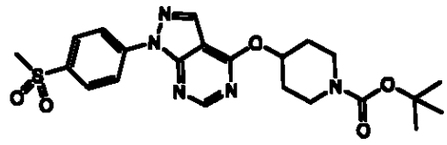
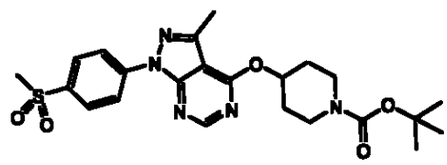
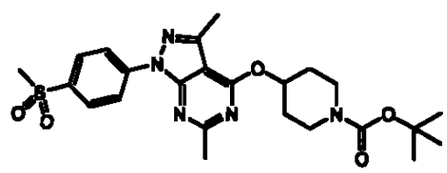
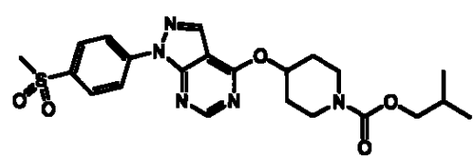
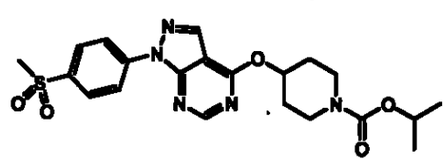
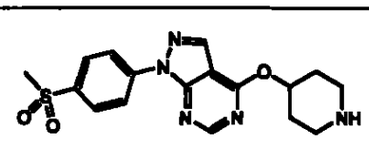
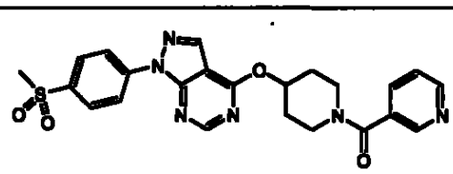
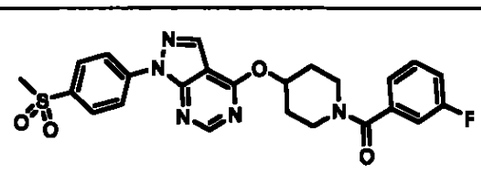
En algunas realizaciones, R_{11} y R_{12} son independientemente H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos ilustrados en las TABLAS A, B, C, D, E, F, G, I, J y K que se muestran a continuación.

32

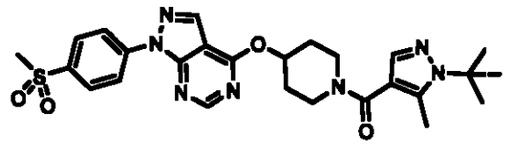
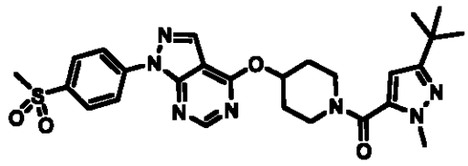
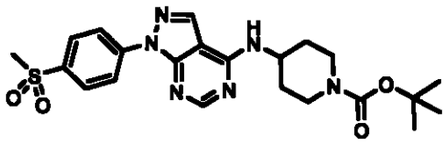
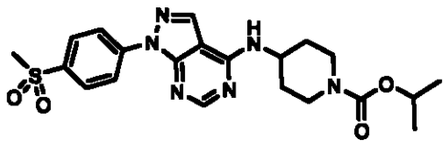
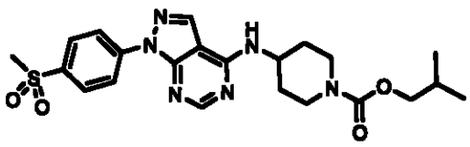
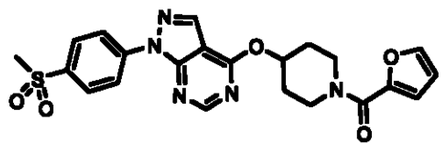
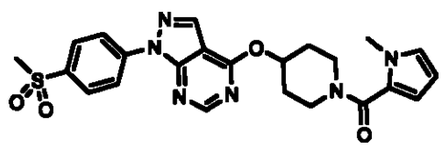
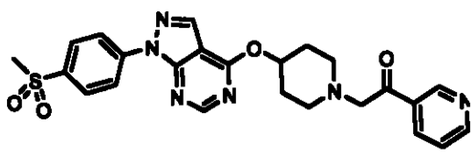
319

TABLA A

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A1		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A2		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A3		Ter-butil éster ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A4		Isobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A5		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A6		1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A7		{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona
A8		(3-fluoro-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona

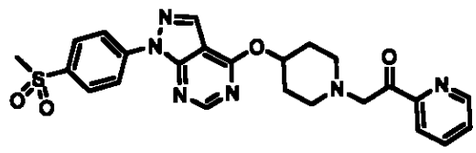
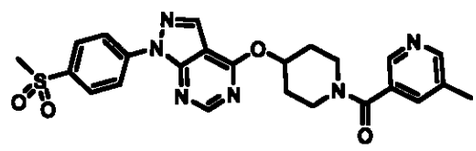
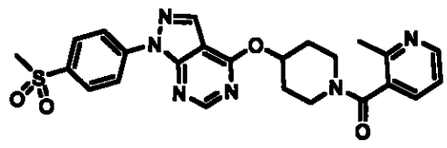
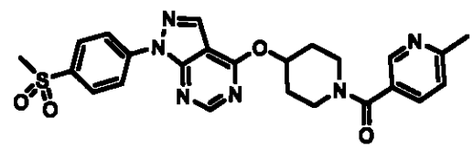
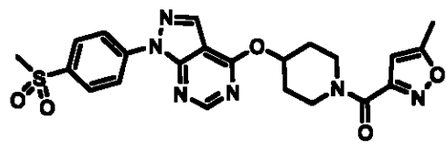
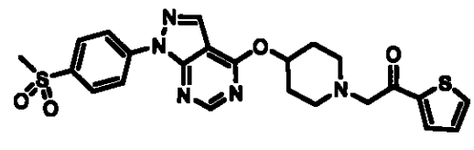
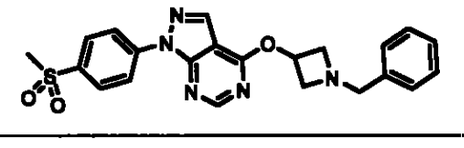
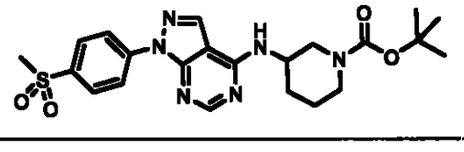
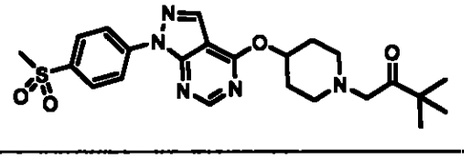
323

320

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A9		(1-ter-Butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A10		(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A11		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A12		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A13		Isobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A14		Furan-2-il-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A15		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona
A16		2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona

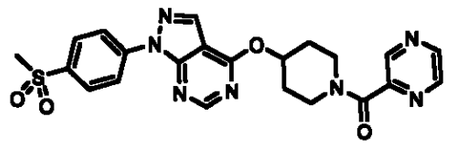
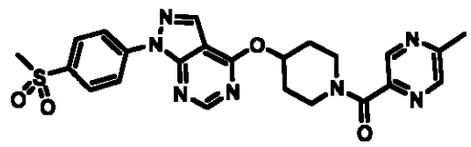
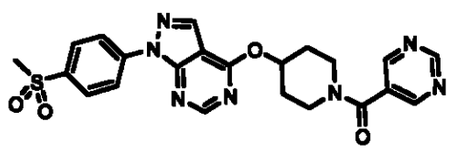
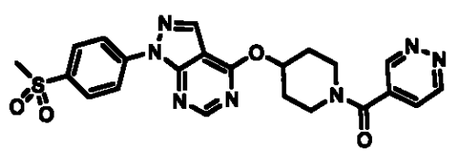
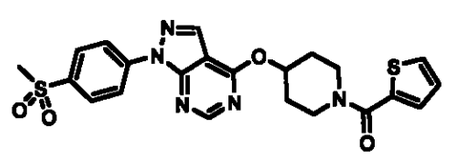
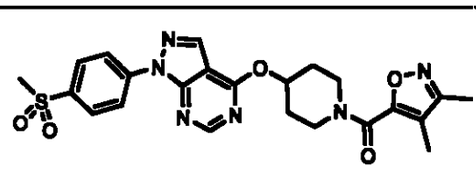
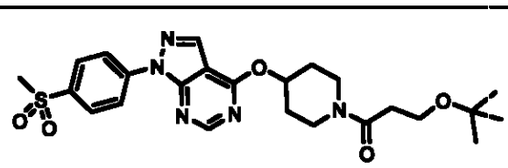
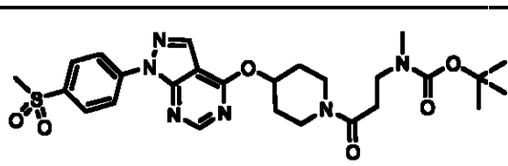
324

321

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A17		2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona
A18		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona
A19		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona
A20		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona
A21		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona
A22		2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona
A23		4-(1-Bencil-azetidin-3-iloxi)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A24		Ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A25		1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona

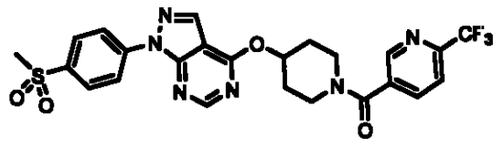
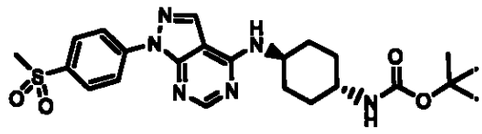
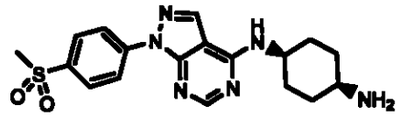
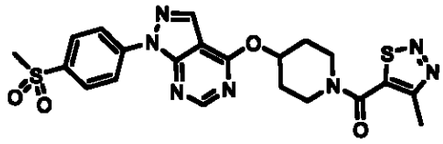
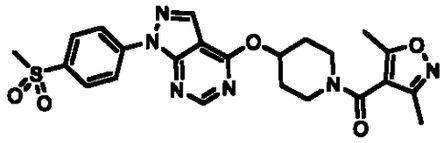
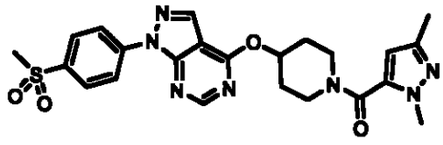
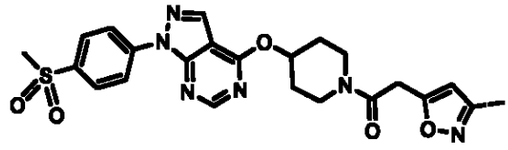
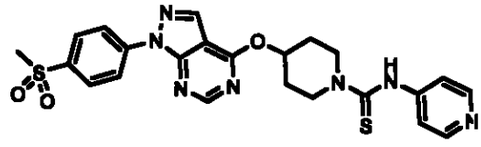
326

322

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A26		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirazin-2-il-metanona
A27		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-pirazin-2-il)-metanona
A28		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il-metanona
A29		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridazin-4-il-metanona
A30		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-tiofen-2-il-metanona
A31		(3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A32		3-ter-Butoxi-1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
A33		Ter-butil éster del ácido (3-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-metil-carbámico

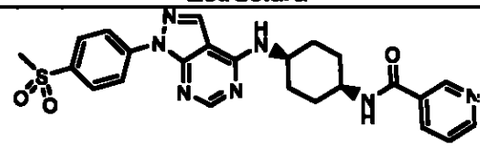
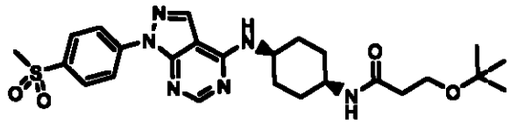
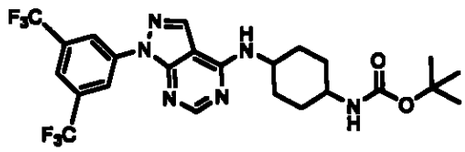
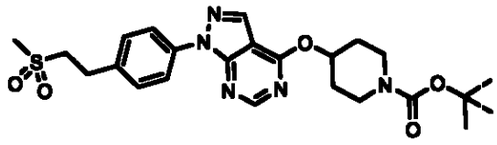
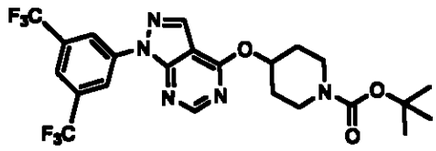
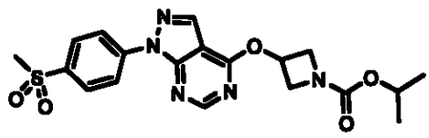
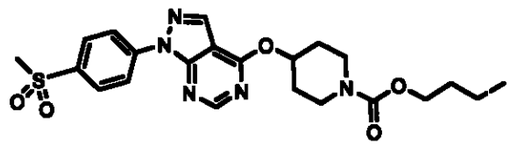
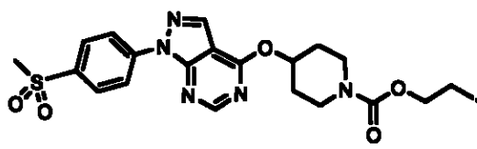
326

323

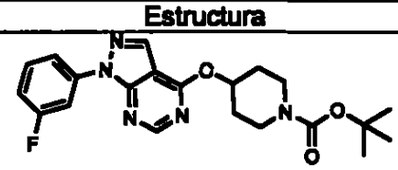
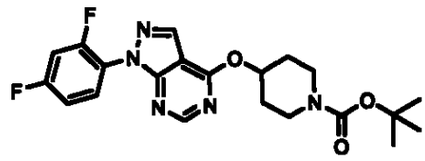
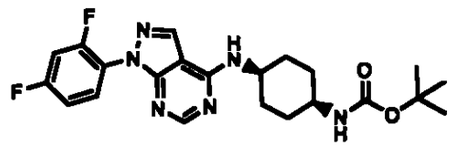
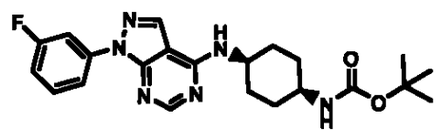
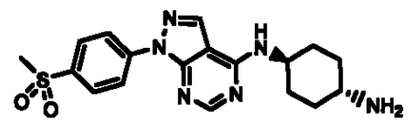
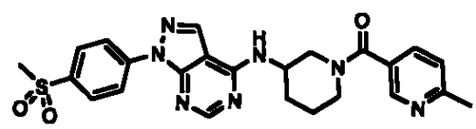
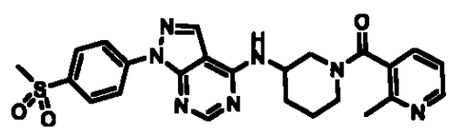
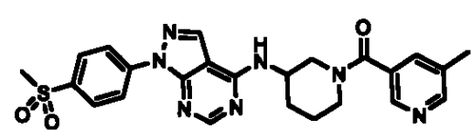
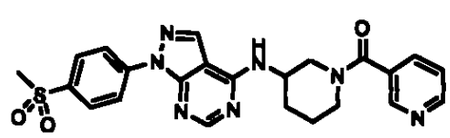
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A34		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
A35		Ter-butil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico
A36		N-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina
A37		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona
A38		(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A39		(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A40		1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-etanona
A41		Piridin-4-ilamida del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbotioico
A42		N-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-

327

324

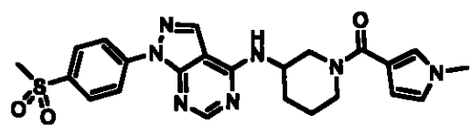
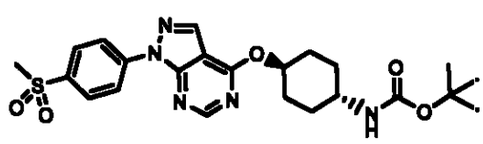
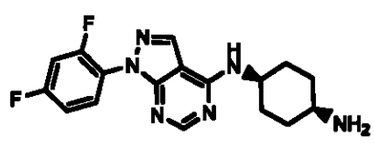
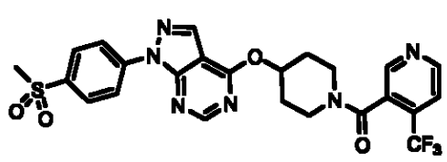
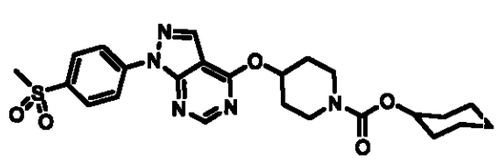
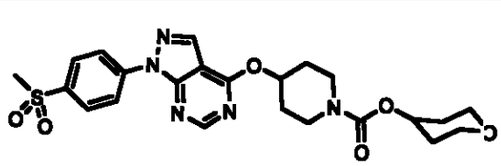
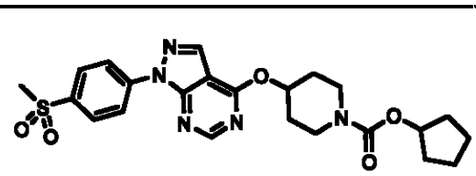
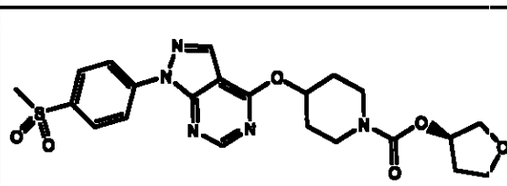
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-nicotinamida
A43		3-ter-Butoxi-N-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-propionamida
A44		Ter-butil éster del ácido {4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico
A45		(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A46		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A47		Isopropil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico
A48		Butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A49		Propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

325

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A50		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A51		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A52		Ter-butil éster del ácido {4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico
A53		Ter-butil éster del ácido {4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico
A54		N-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina
A55		{3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona
A56		{3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona
A57		{3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona
A58		{3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona

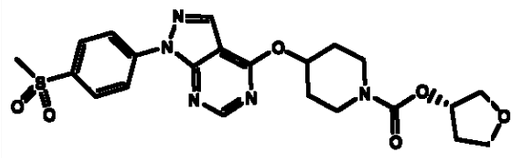
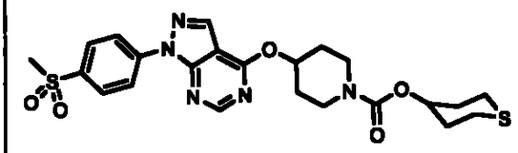
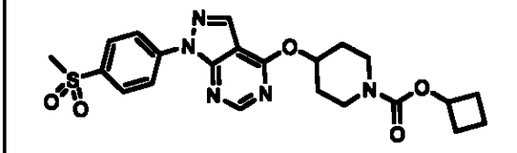
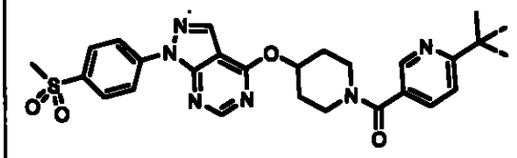
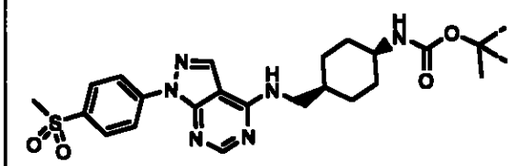
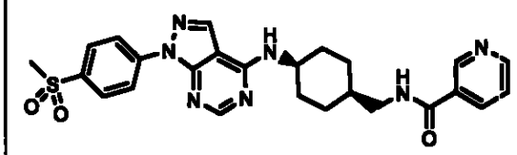
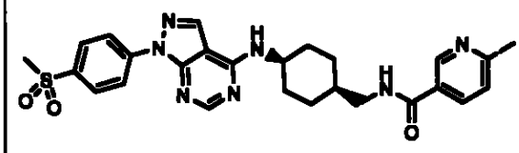
324

326

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A59		{3-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona
A60		Ter-butil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico
A61		N-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina
A62		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona
A63		Ciclohexil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A64		Tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A65		Ciclopentil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A66		Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

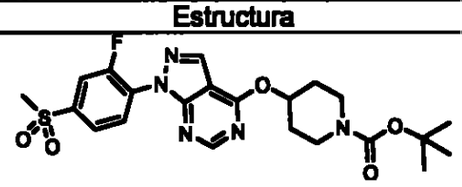
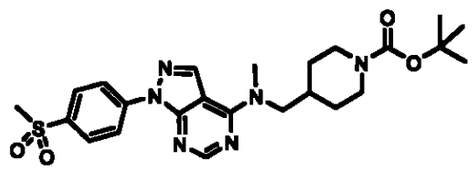
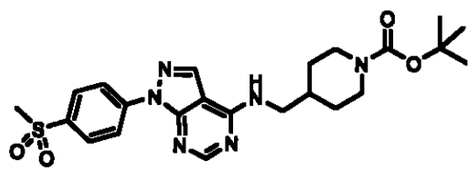
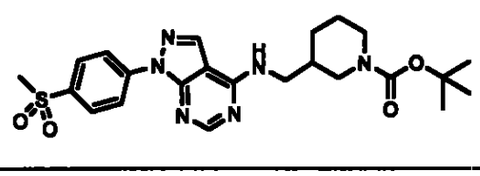
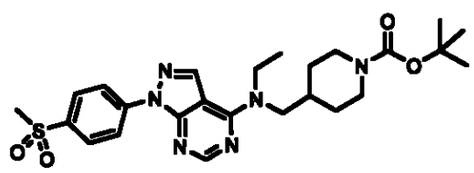
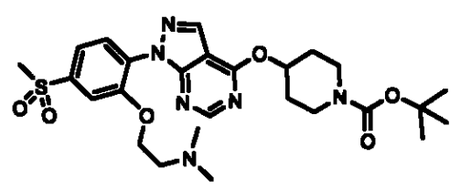
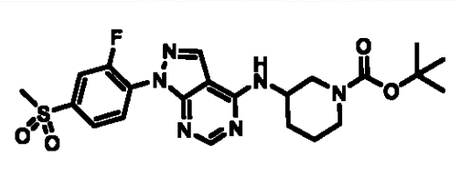
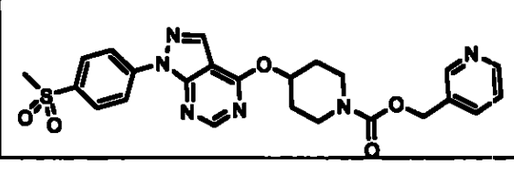
330

327

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A67		Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A68		Tetrahidro-tiopiran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A69		Ciclobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A70		(6-ter-Butil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A71		Ter-butil éster del ácido (4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-carbámico
A72		N-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-nicotinamida
A73		N-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-6-metil-nicotinamida
A74		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

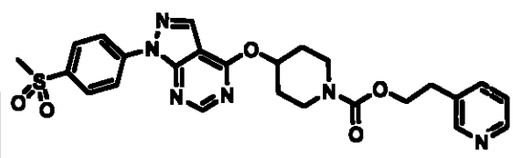
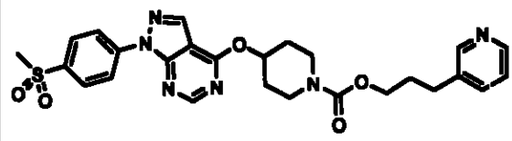
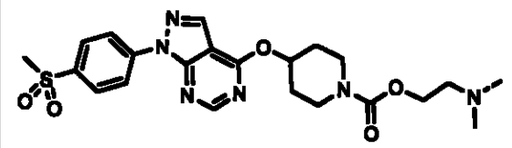
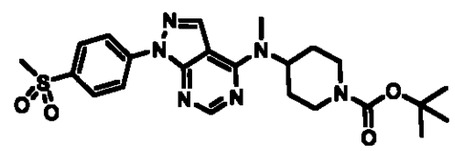
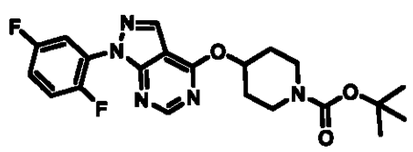
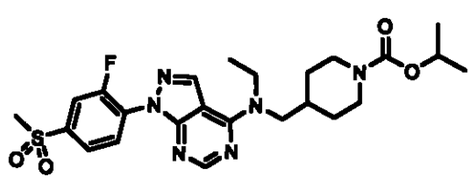
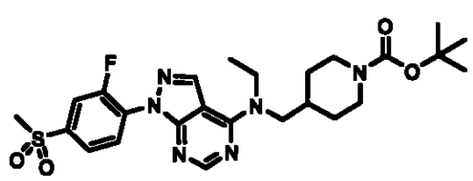
334

328

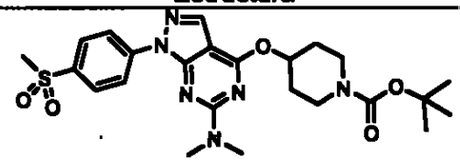
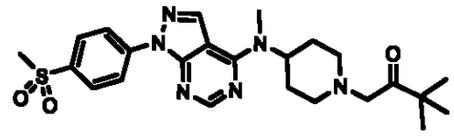
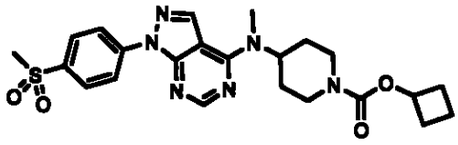
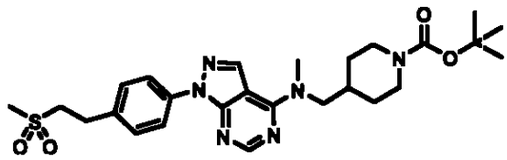
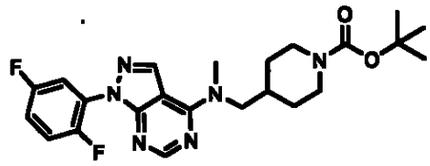
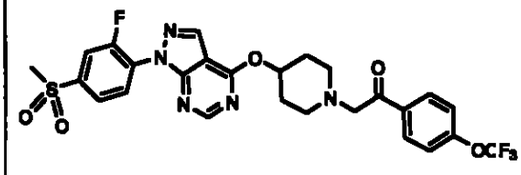
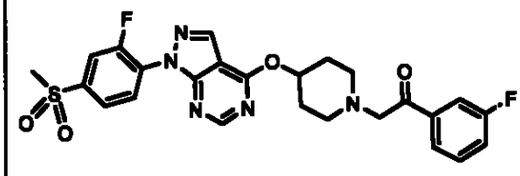
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		
A75		Ter-butil éster del ácido 4-({[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A76		Ter-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico
A77		Ter-butil éster del ácido 3-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico
A78		Ter-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A79		Ter-butil éster del ácido 4-{1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
A80		Ter-butil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A81		Piridin-3-ilmetil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

337

329

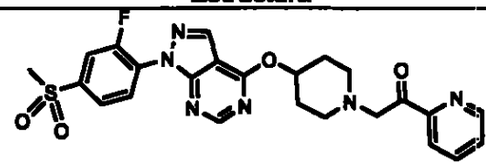
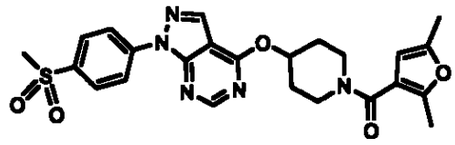
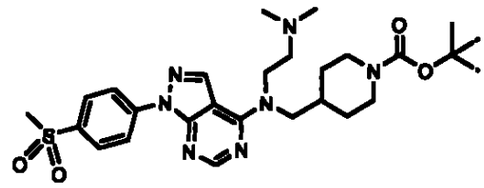
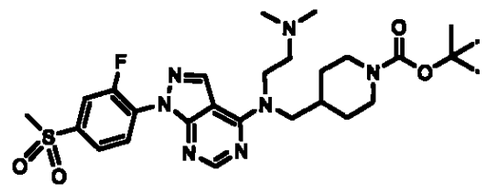
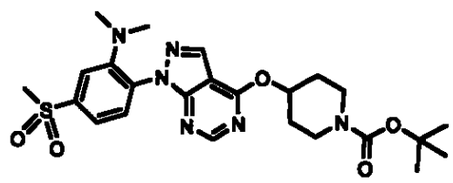
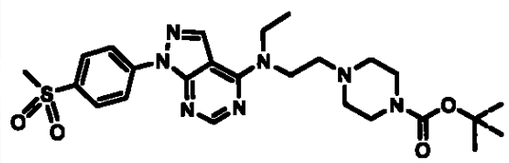
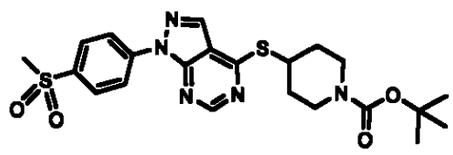
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A82		2-Piridin-3-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A83		3-Piridin-3-il-propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A84		2-Dimetilamino-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A85		Ter-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico
A86		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A87		Isopropil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A88		Ter-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A89		Ter-butil éster del ácido 4-[6-dimetilamino-1-(4-metansulfonil-

330

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A90		1-(4-{[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona
A91		Ciclobutil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico
A92		Ter-butil éster del ácido 4-[({1-[4-(2-metansulfonil-etil)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A93		Ter-butil éster del ácido 4-({[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A94		2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona
A95		2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
A96		2-{4-[1-(2-Fluoro-4-

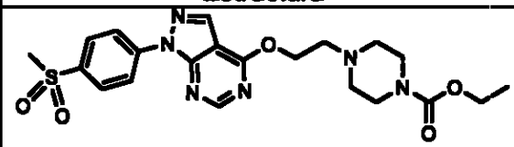
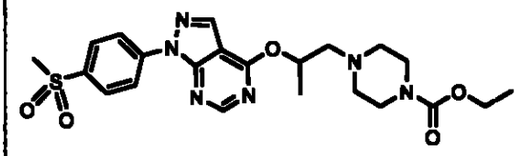
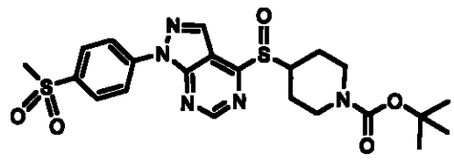
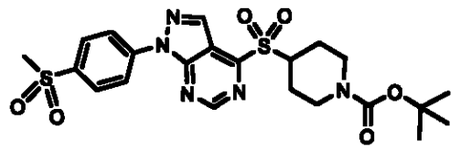
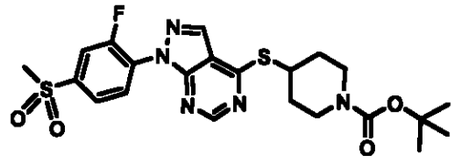
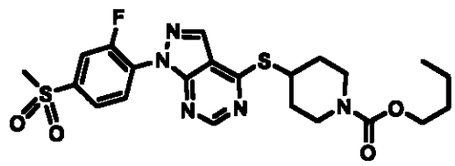
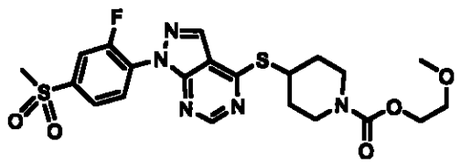
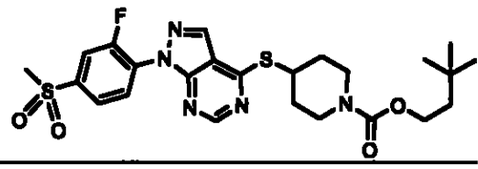
334

331

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona
A97		(2,5-Dimetil-furan-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A98		Ter-butil éster del ácido 4-({(2-dimetilamino-etil)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A99		Ter-butil éster del ácido 4-({(2-dimetilamino-etil)-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A100		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A101		Ter-butil éster del ácido 4-(2-{Etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etil)-piperazin-1-carboxílico
A102		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A103		4-{2-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-

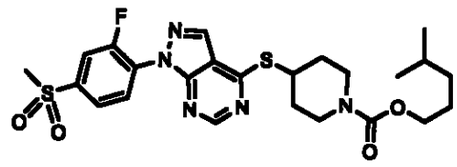
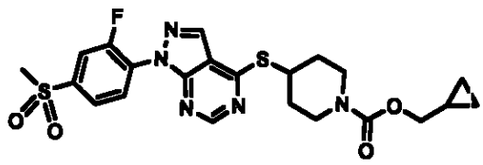
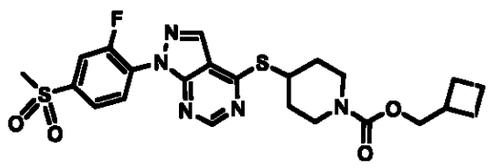
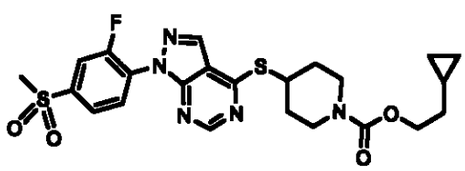
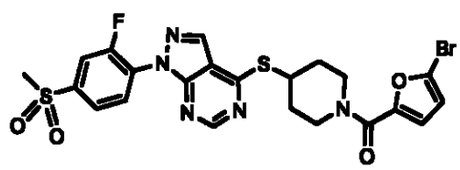
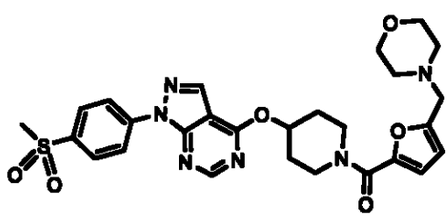
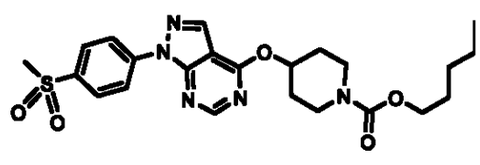
335

332

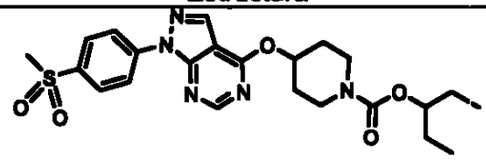
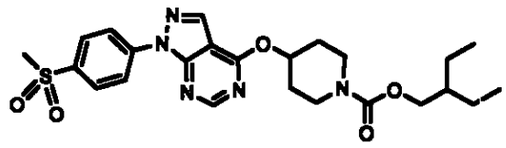
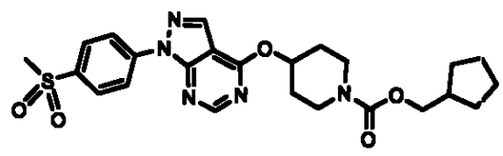
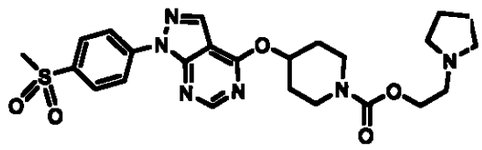
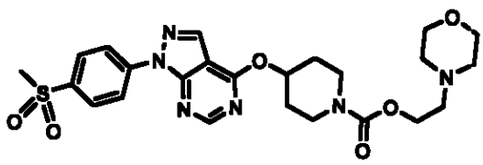
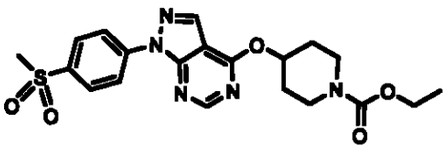
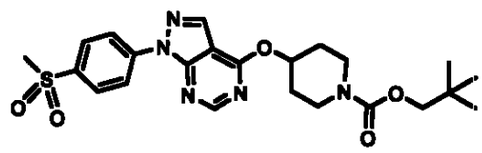
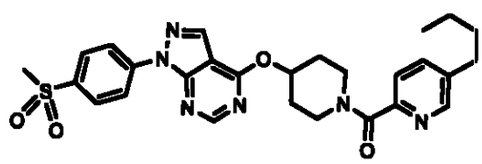
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		iloxi]-etil}-piperazin-1-carboxílico del ácido etil éster
A104		Etil éster del ácido 4-{2-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-propil}-piperazin-1-carboxílico
A105		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-sulfinil]-piperidin-1-carboxílico
A106		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-sulfonil]-piperidin-1-carboxílico
A107		Ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A108		Butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A109		2-Metoxi-etil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A110		3,3-Dimetil-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico

336

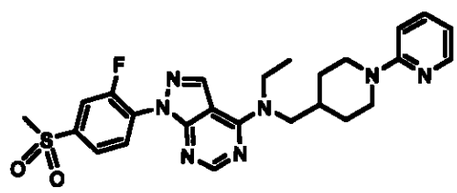
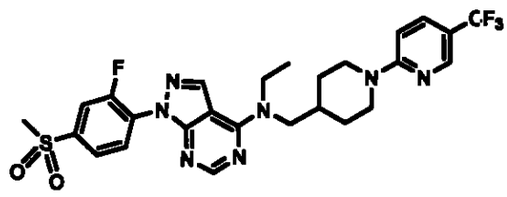
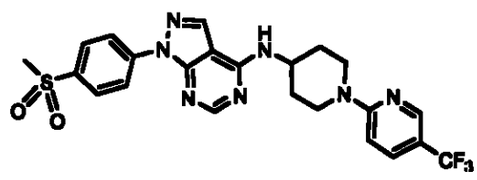
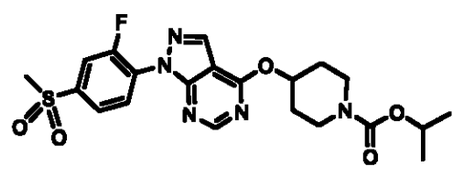
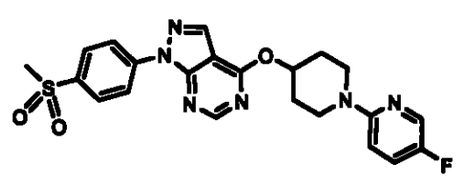
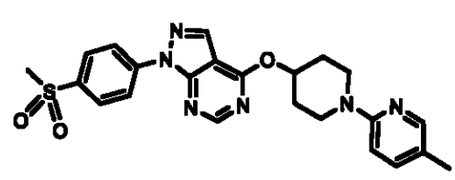
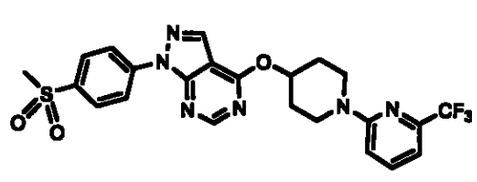
333

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A111		4-Metil-pentil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A112		Ciclopropilmetil del ácido éster 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A113		Ciclobutilmetil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A114		2-Ciclopropil-etil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A115		(5-Bromo-furan-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-il}-metanona
A116		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-metanona
A117		Pentil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

334

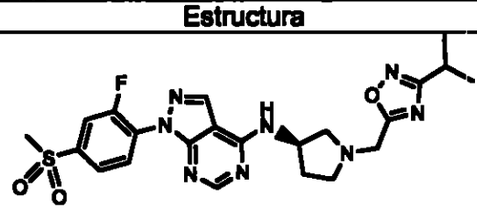
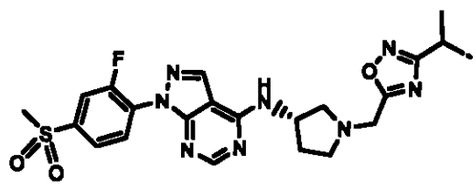
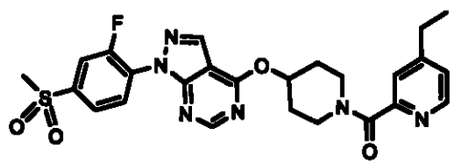
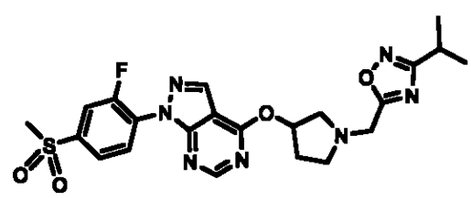
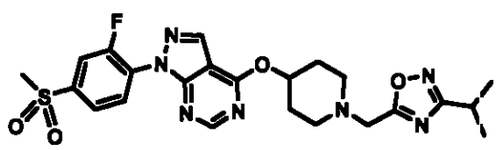
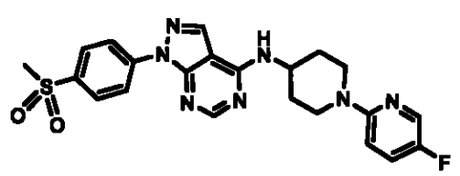
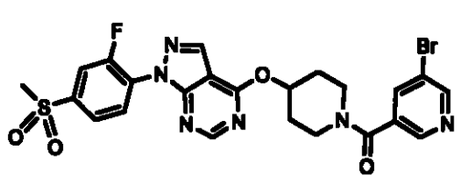
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A118		1-Etil-propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A119		2-Etil-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A120		Ciclopentilmetil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A121		2-Pirrolidin-1-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A122		2-Morfolin-4-il-etil del ácido éster 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A123		Etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A124		2,2-Dimetil-propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A125		(5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona

335

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A126		Etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina
A127		Etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina
A128		[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amina
A129		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A130		5'-Fluoro-4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo
A131		4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo
A132		4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

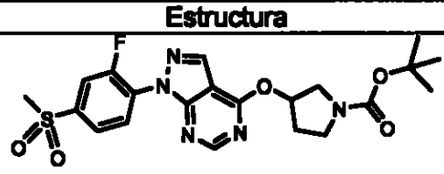
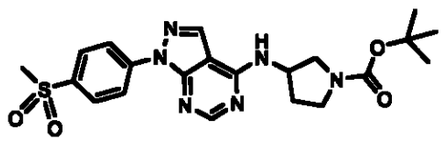
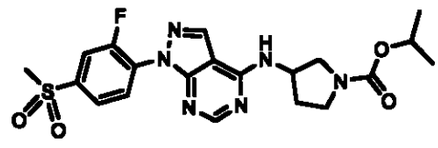
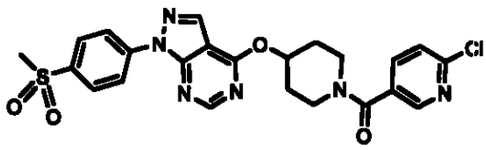
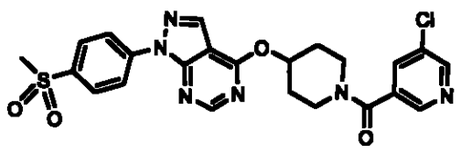
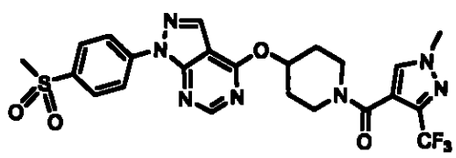
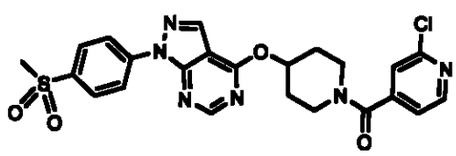
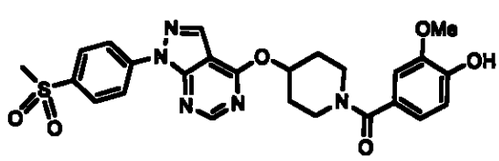
339

336

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A133		[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina
A134		[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina
A135		(4-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A136		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A137		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A138		(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina
A139		(5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A140		Ter-butil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-

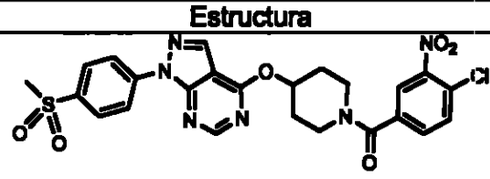
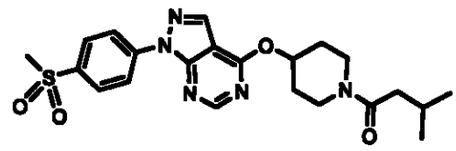
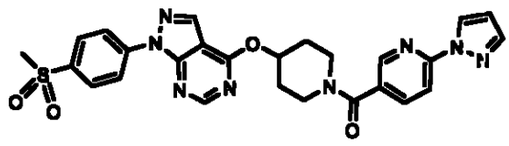
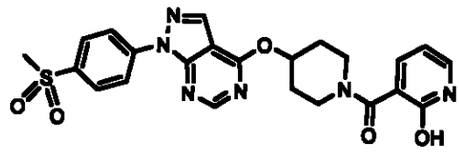
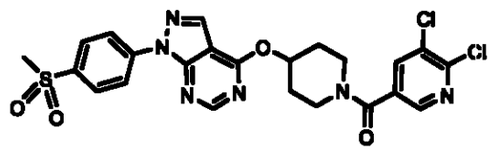
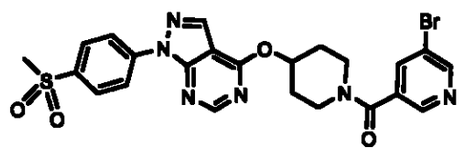
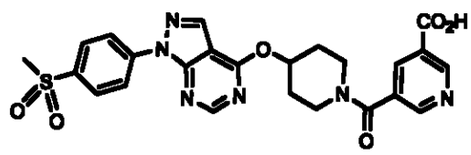
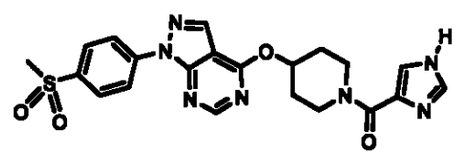
340

337

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico
A141		Ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico
A142		Isopropil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico
A143		(6-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A144		(5-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A145		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona
A146		(2-Cloro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A147		(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A148		(4-Cloro-3-nitro-fenil)-{4-[1-(4-

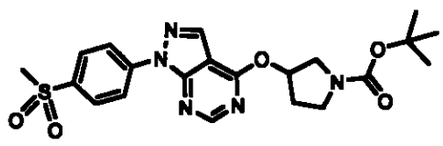
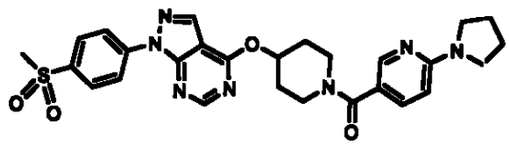
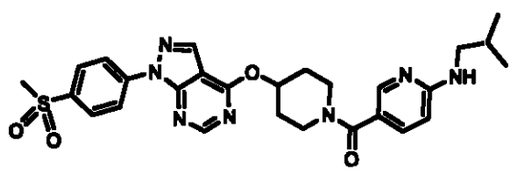
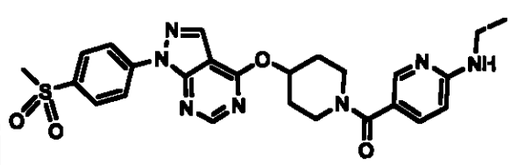
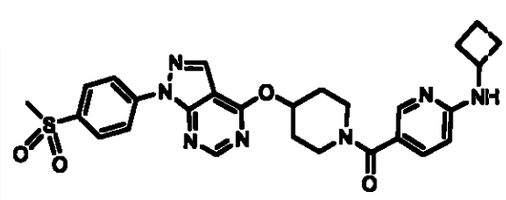
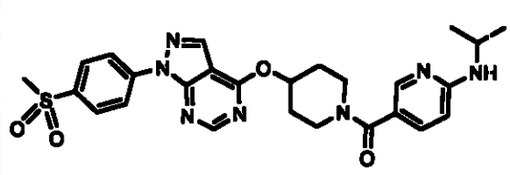
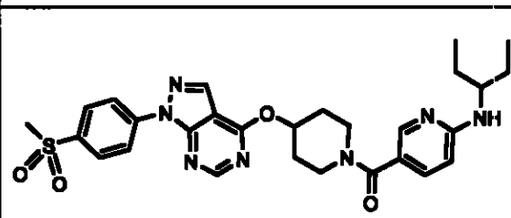
341

338

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A149		1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona
A150		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona
A151		(2-Hidroxi-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A152		(5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A153		(5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A154		Ácido 5-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotínico
A155		(1H-Imidazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona

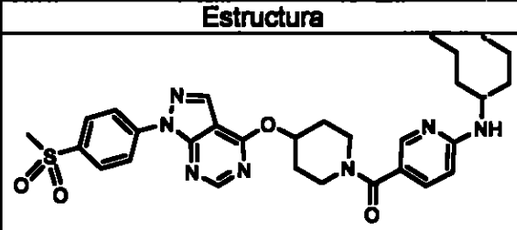
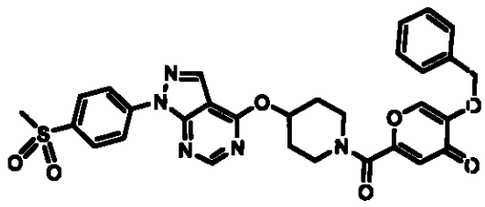
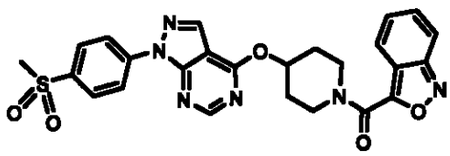
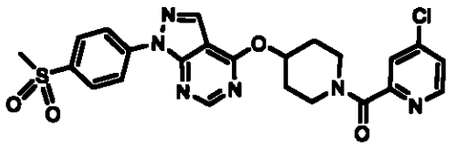
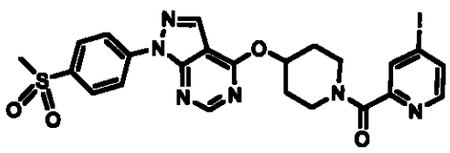
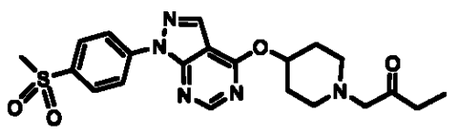
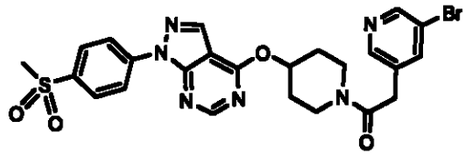
942

339

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A156		Ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico
A157		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-metanona
A158		(6-Isobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A159		(6-Etilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A160		(6-Ciclobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A161		(6-Isopropilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A162		[6-(1-Etil-propilamino)-piridin-3-il]-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona

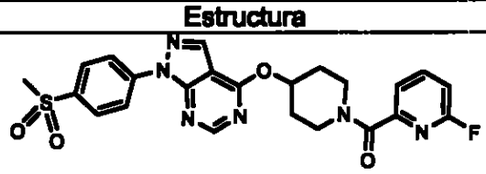
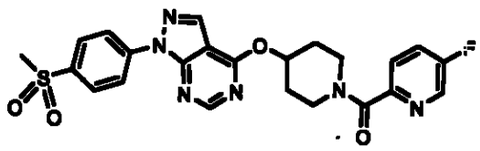
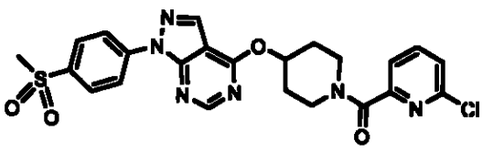
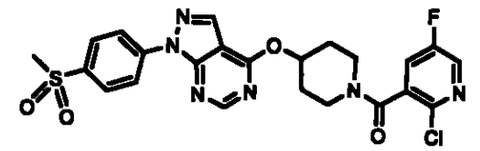
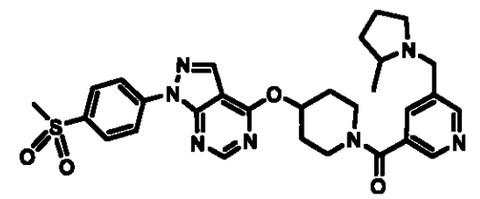
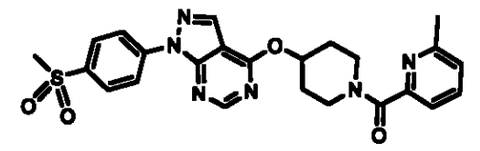
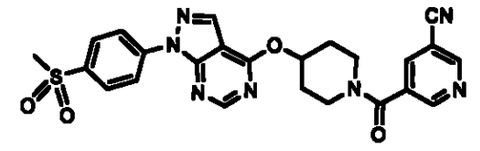
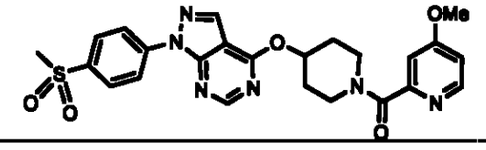
343

340

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A163		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(1-propil-butilamino)-piridin-3-il]-metanona
A164		5-Benciloxi-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona
A165		Benzo[c]isoxazol-3-il-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A166		(4-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A167		(4-Iodo-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A168		1-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona
A169		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
A170		(6-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-

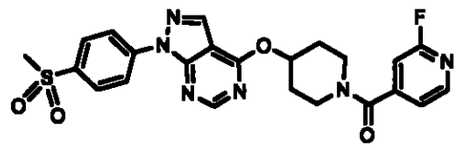
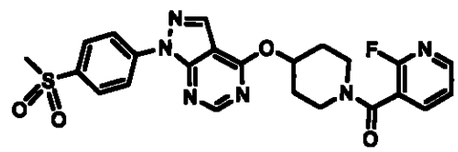
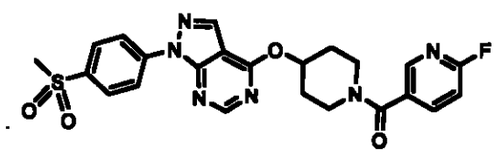
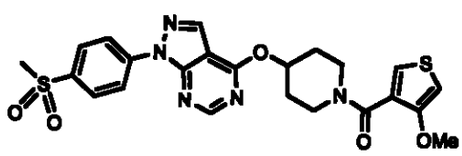
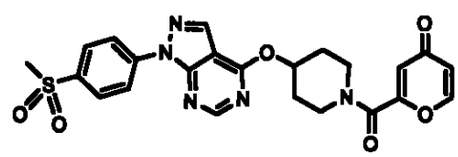
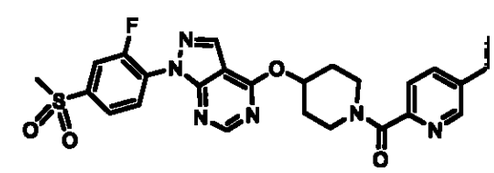
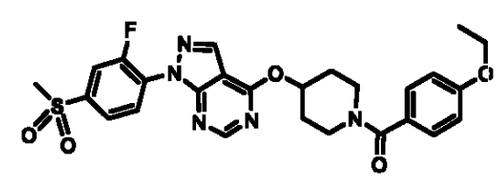
344

341

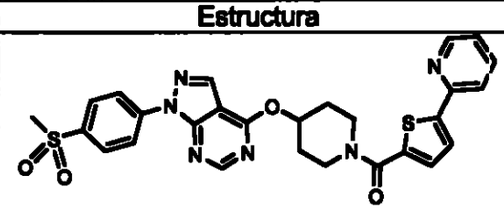
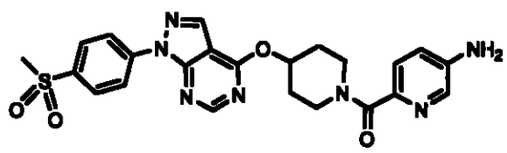
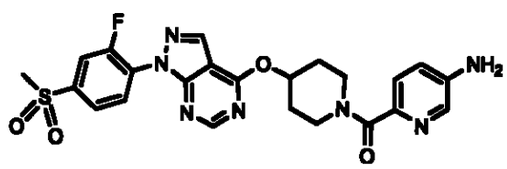
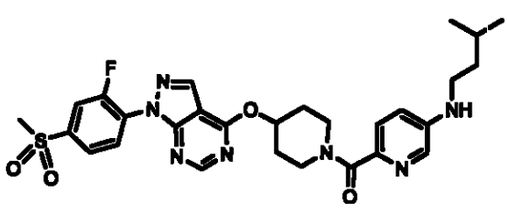
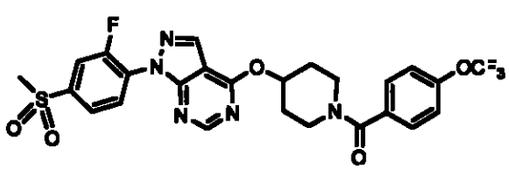
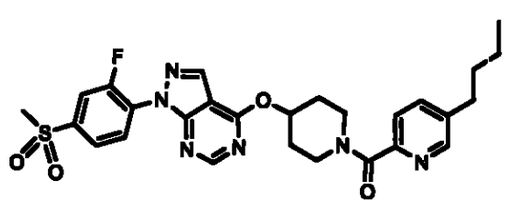
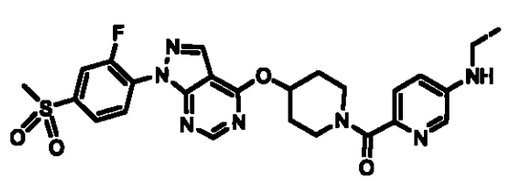
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A171		(5-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A172		(6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A173		(2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A174		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-metanona
A175		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona
A176		5-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotinonitrilo
A177		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-piridin-2-il)-metanona

345

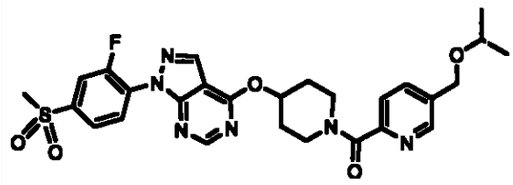
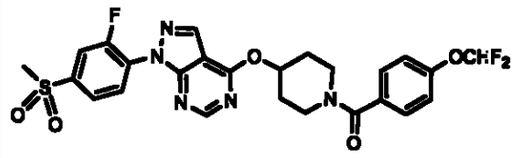
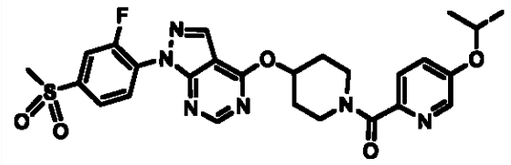
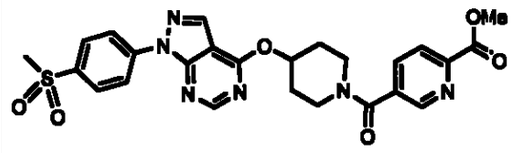
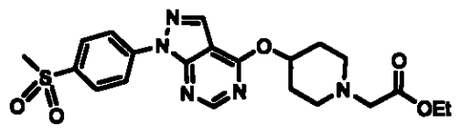
342

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A178		(2-Fluoro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A179		(2-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A180		(6-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A181		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-tiofen-3-il)-metanona
A182		2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona
A183		(5-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A184		(4-Etoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A185		{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona

343

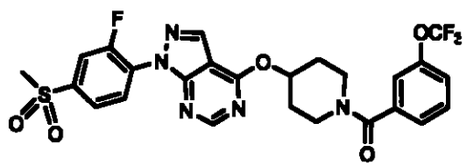
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
		
A186		(5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A187		(5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A188		{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-{5-(3-metil-butilamino)-piridin-2-il]-metanona
A189		{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona
A190		(5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A191		(5-Etilamino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona

344

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A192		{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona
A193		(4-Difluorometoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A194		{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona
A195		Metil éster del ácido 5-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piridin-2-carboxílico
A196		Etil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético

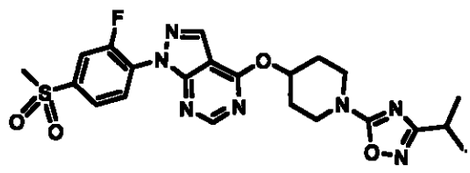
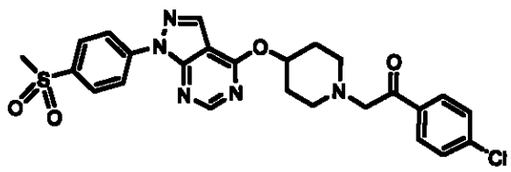
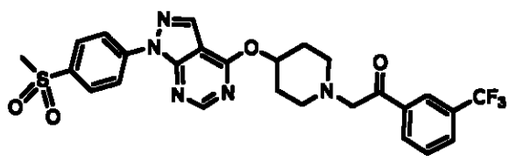
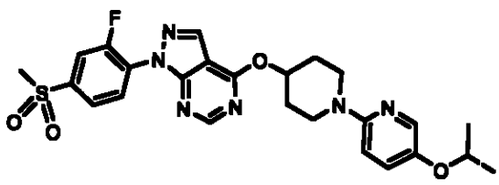
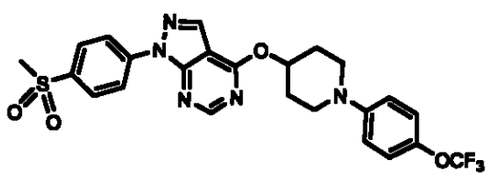
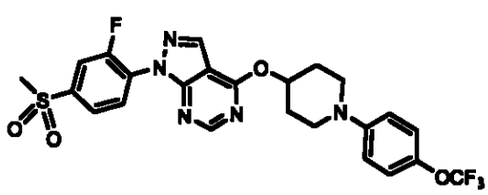
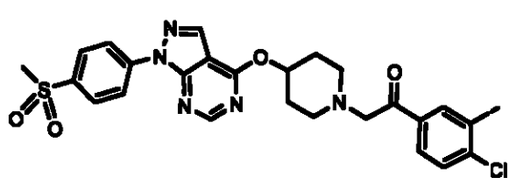
348

345

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
A197		{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona

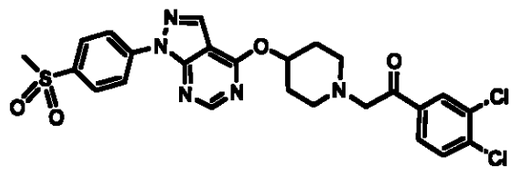
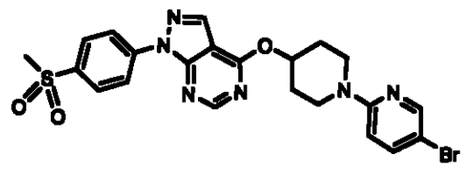
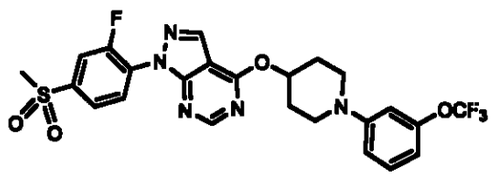
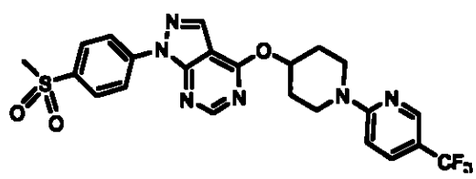
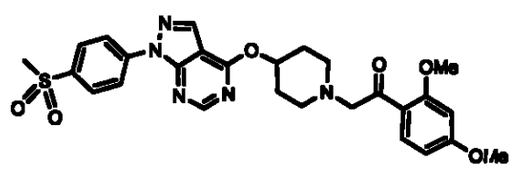
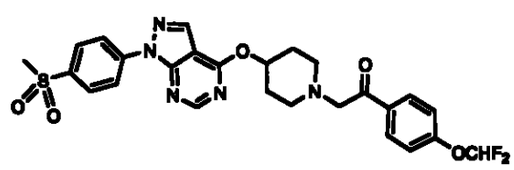
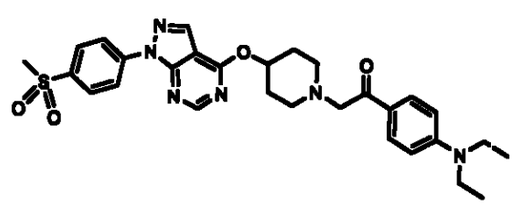
349

346

A198		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A199		1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
A200		2-{4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona
A201		4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo
A202		1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A203		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A204		1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

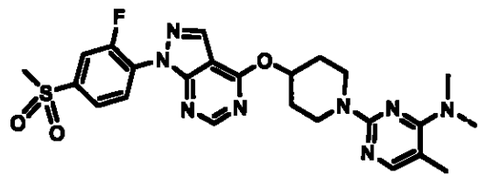
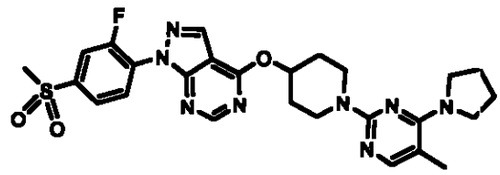
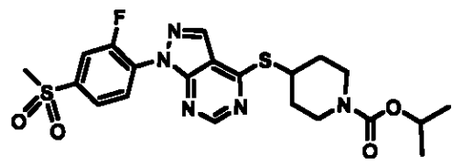
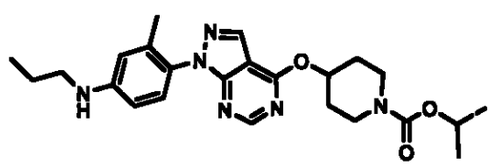
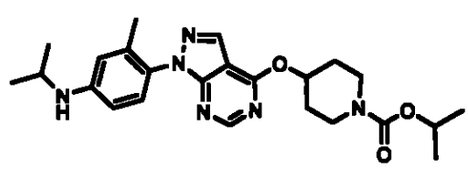
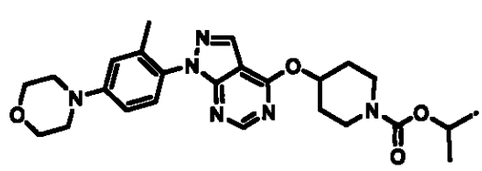
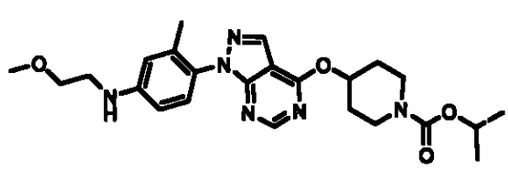
350

347

A205		1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
A206		5'-Bromo-4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo
A207		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A208		4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo
A209		1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
A210		1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
A211		1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

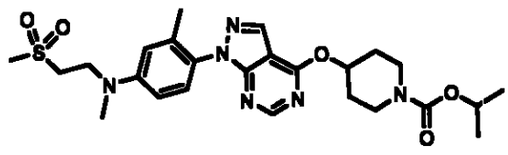
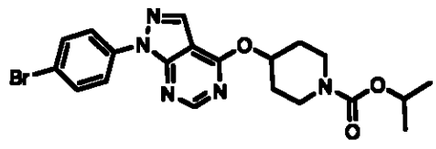
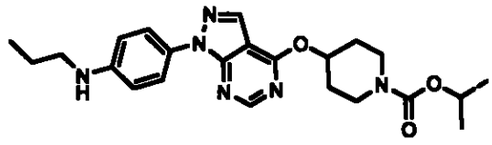
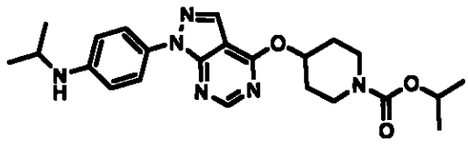
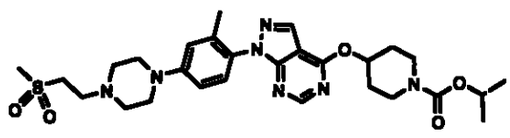
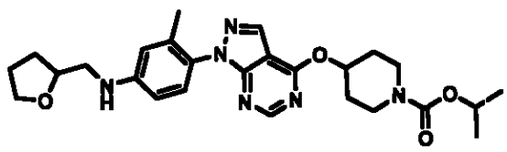
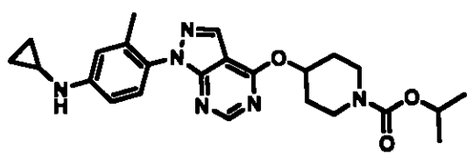
~~361~~

348

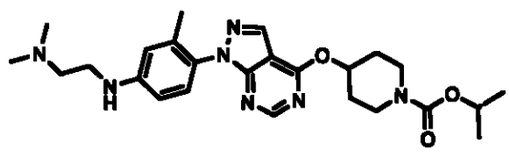
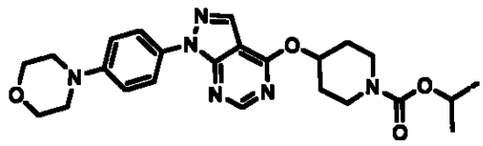
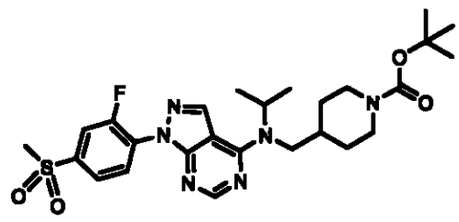
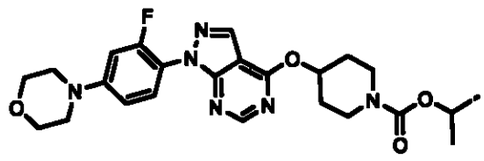
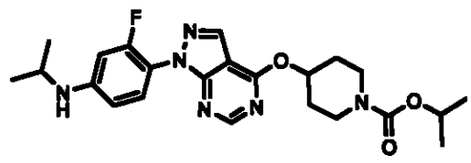
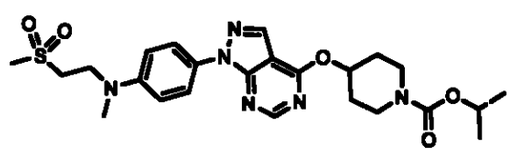
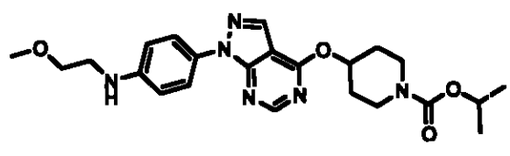
A212		(2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina
A213		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(5-metil-4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A214		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
A215		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-metil-4-propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A216		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-isopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A217		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A218		Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

352

349

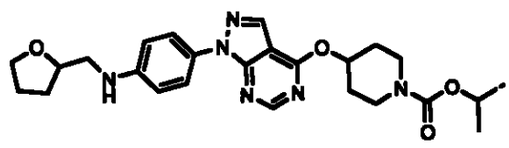
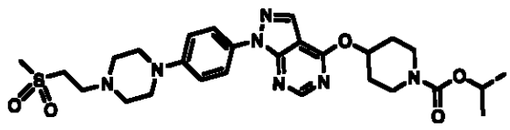
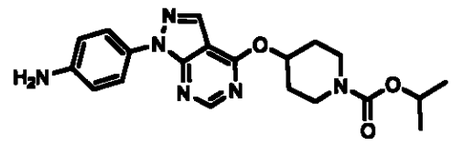
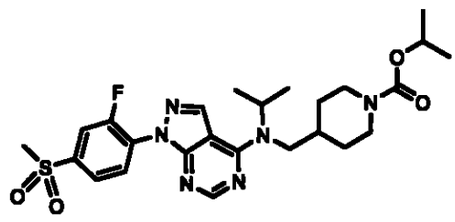
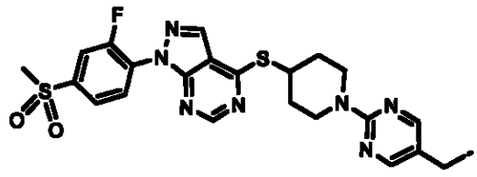
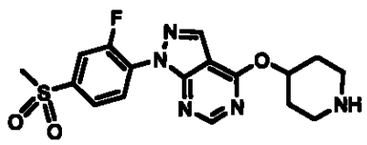
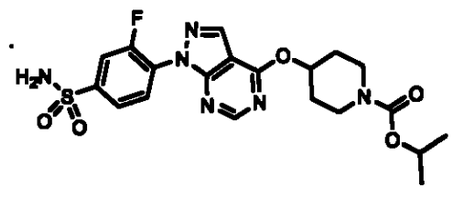
A219		Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-metansulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A220		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A221		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A222		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A223		Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A224		Isopropil éster del ácido 4-(1-[2-metil-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A225		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-ciclopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

350

A226		Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
A227		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A228		Ter-butil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A229		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A230		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A231		Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-metansulfonil-etil)-metil-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A232		Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-metoxi-etilamino)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

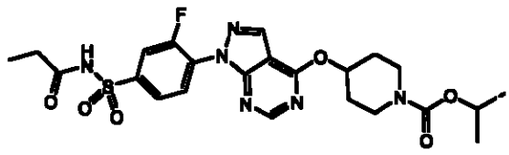
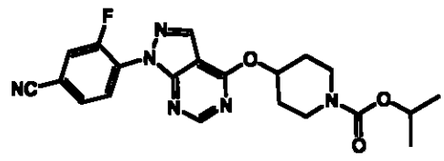
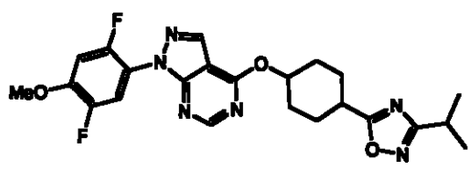
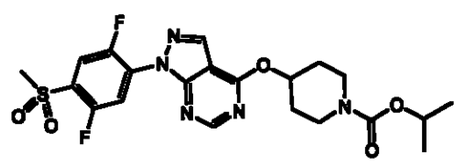
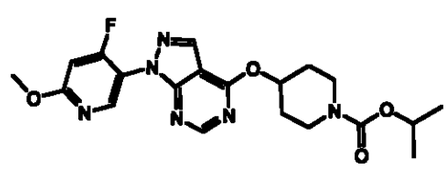
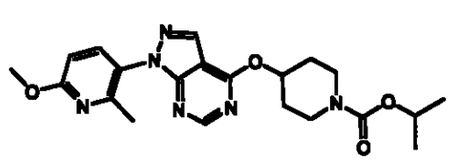
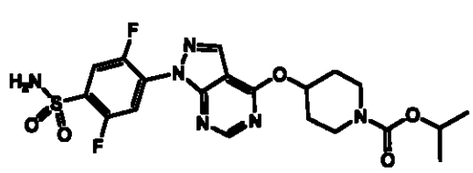
354

351

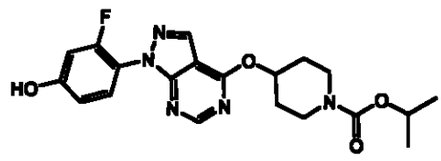
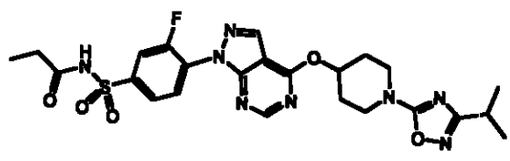
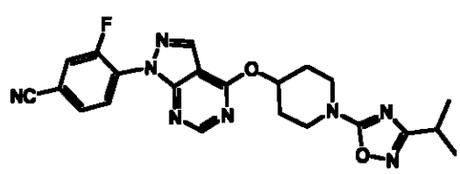
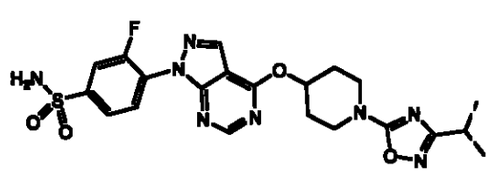
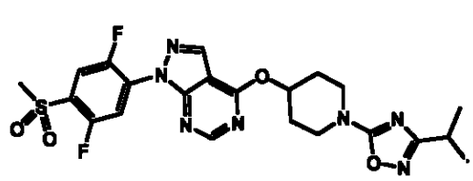
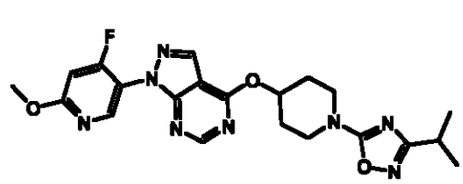
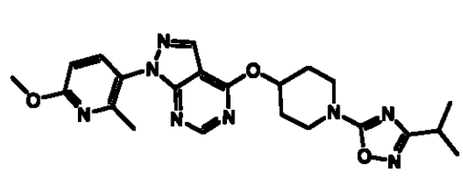
A233		Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A234		Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
A235		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A236		Isopropil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A237		4-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilsulfanil]-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A238		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A239		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

358

352

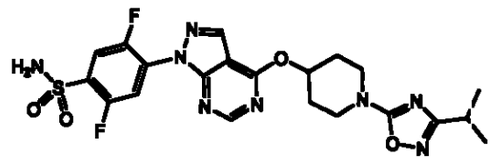
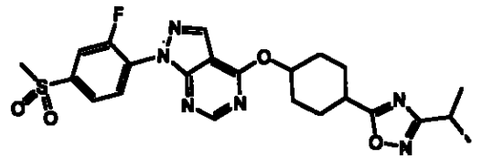
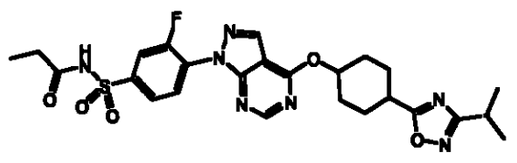
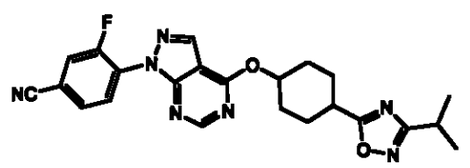
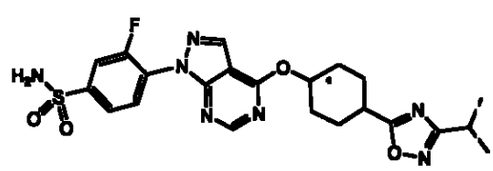
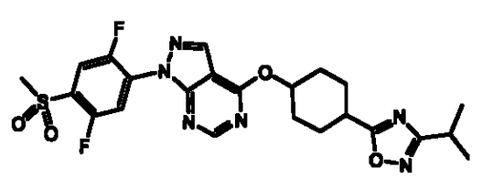
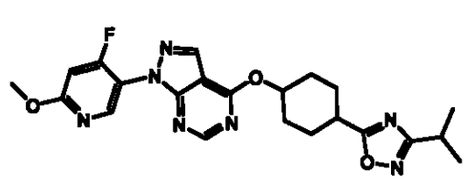
A240		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A241		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A242		1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A243		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A244		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A245		Isopropil éster del ácido 4-[1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A246		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

353

A247		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A248		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-bencensulfonamida
A249		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo
A250		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencensulfonamida
A251		1-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A252		1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A253		4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

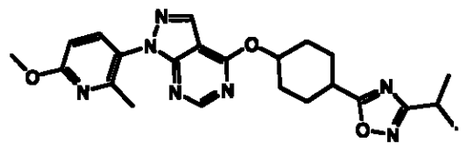
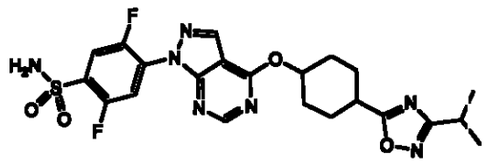
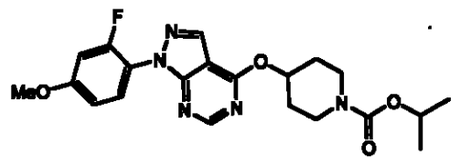
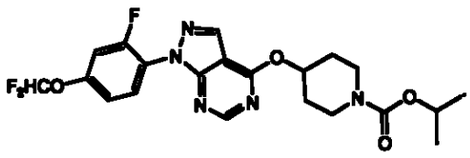
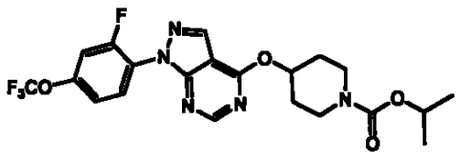
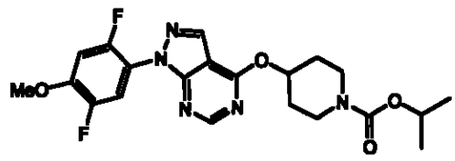
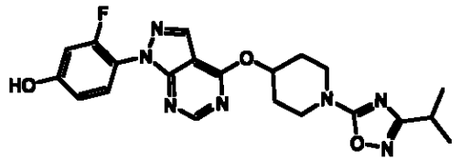
357

354

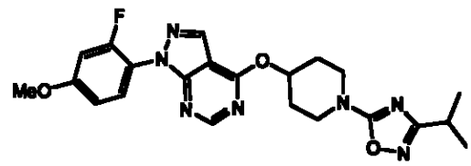
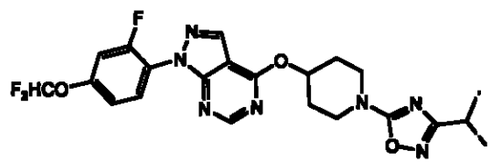
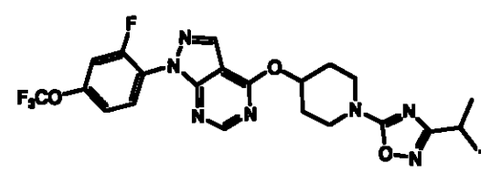
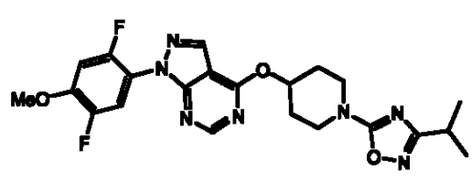
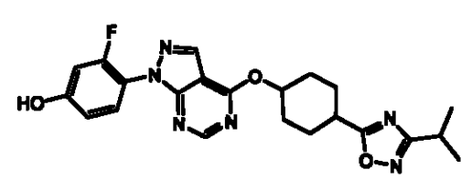
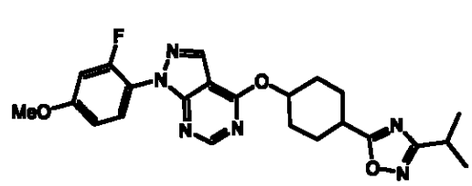
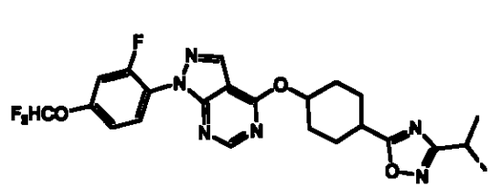
A254		2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencensulfonamida
A255		1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A256		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-bencensulfonamida
A257		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo
A258		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencensulfonamida
A259		1-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A260		1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

308

355

A261		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A262		2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il}-bencensulfonamida
A263		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A264		Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A265		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A266		Isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
A267		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol

356

A268		1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A269		1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A270		1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A271		1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A272		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol
A273		1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
A274		1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

360

357

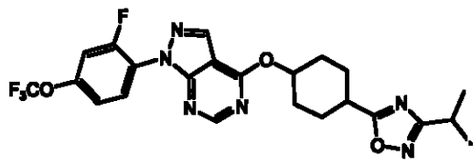
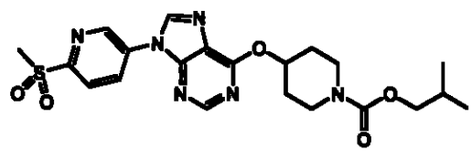
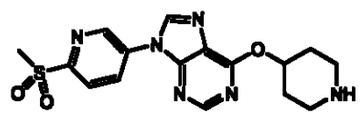
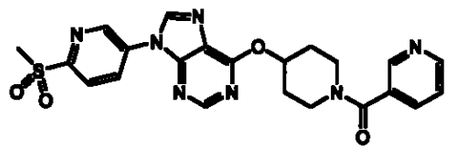
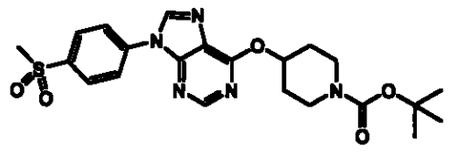
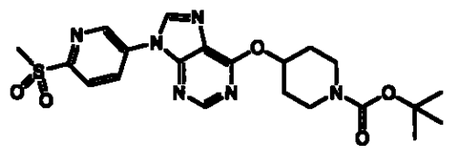
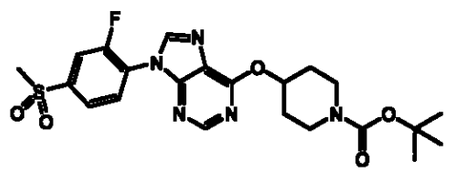
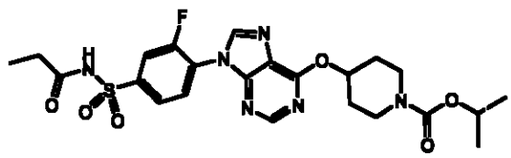
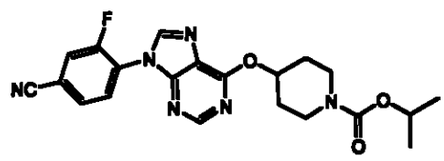
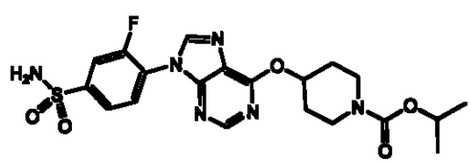
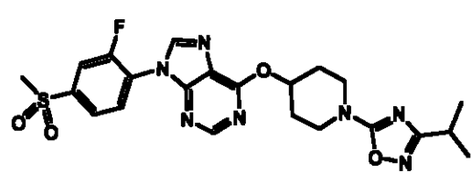
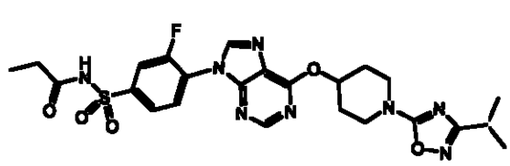
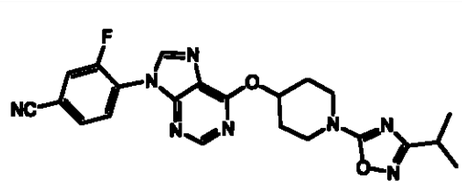
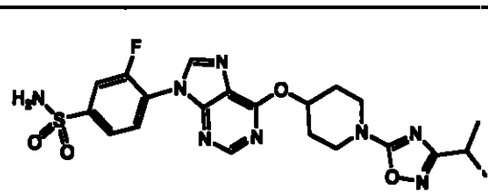
A275		1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

TABLA B

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
B1		Isobutil éster del ácido 4-[9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B2		9-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)-9H-purina
B3		{4-[9-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona
B4		Ter-butil éster del ácido 4-[9-(4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B5		Ter-butil éster del ácido 4-[9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B6		Ter-butil éster del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

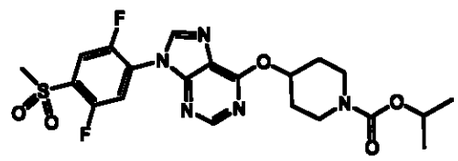
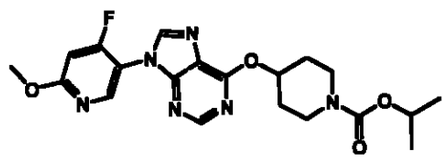
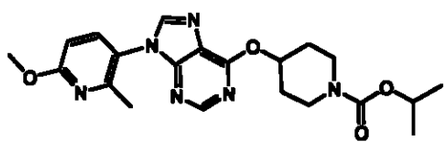
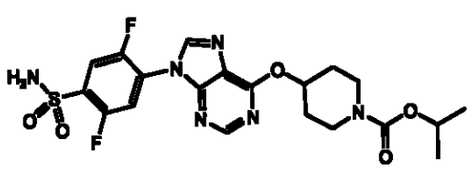
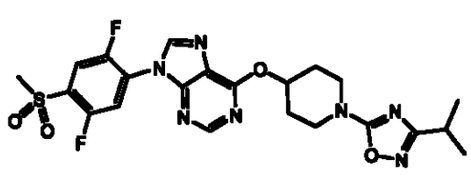
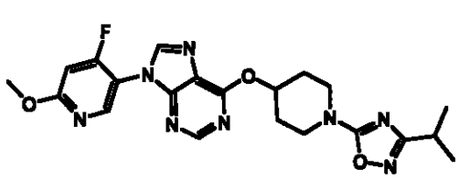
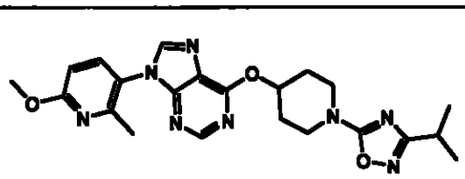
364

358

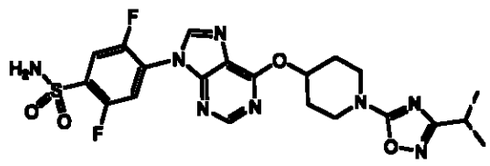
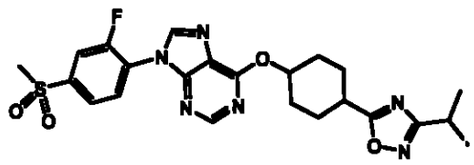
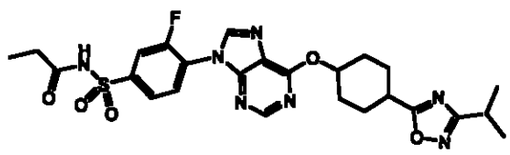
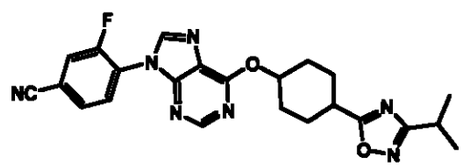
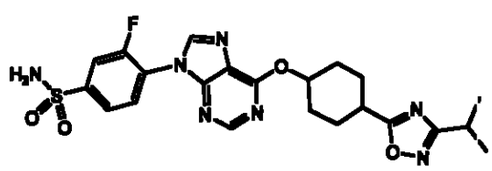
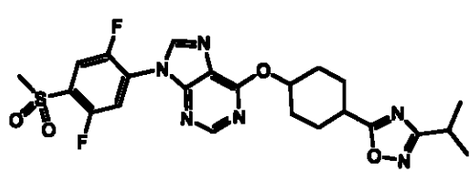
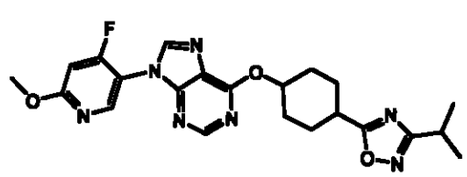
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
B7		Isopropil éster del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B8		Isopropil éster del ácido 4-[9-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B9		Isopropil éster del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B10		9-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina
B11		3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencensulfonamida
B12		3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo
B13		3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida

~~362~~

359

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
B14		Isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B15		Isopropil éster del ácido 4-[9-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B16		Isopropil éster del ácido 4-[9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B17		Isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B18		9-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina
B19		9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina
B20		6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina

360

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
B21		2,5-Difluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida
B22		9-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina
B23		3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencensulfonamida
B24		3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo
B25		3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida
B26		9-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina
B27		9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina

964

361

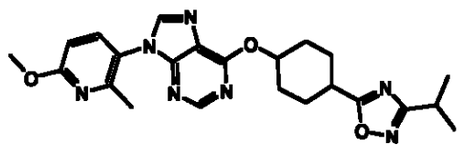
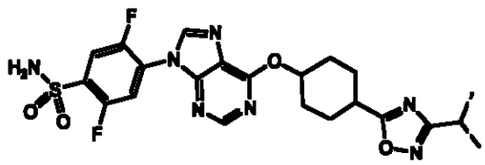
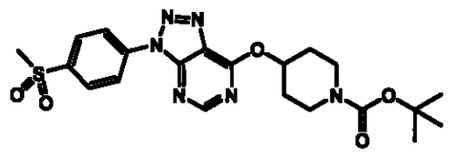
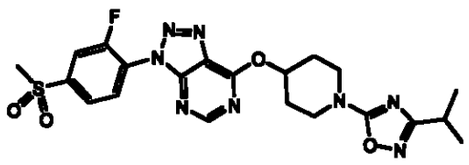
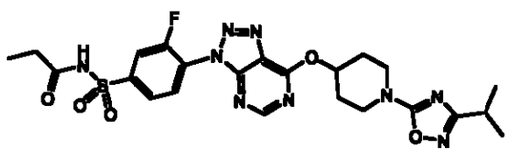
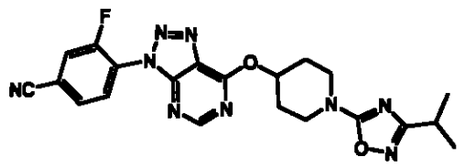
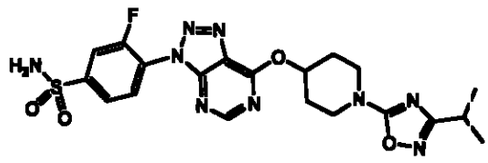
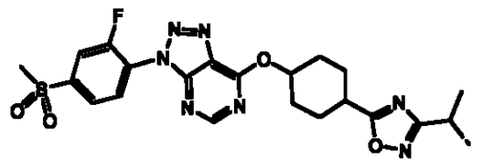
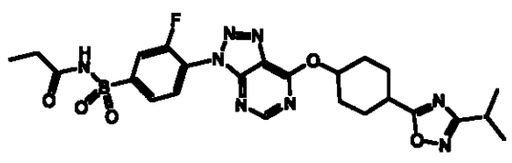
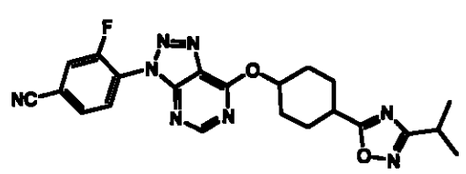
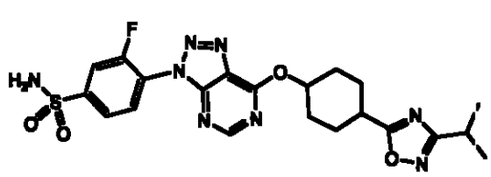
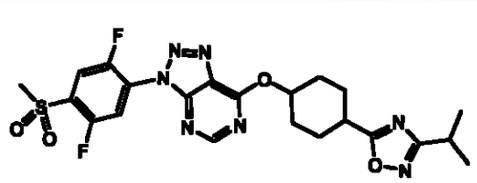
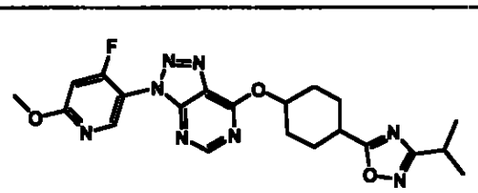
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
B28		6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina
B29		2,5-Difluoro-4-{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida

TABLA C

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
C1		Ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C2		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C3		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
C4		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo

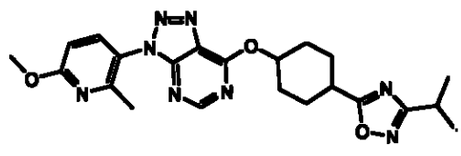
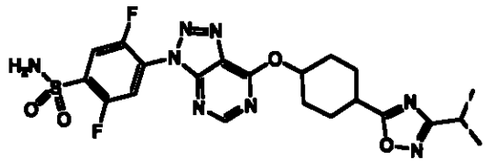
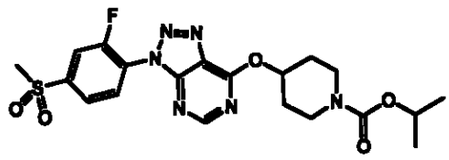
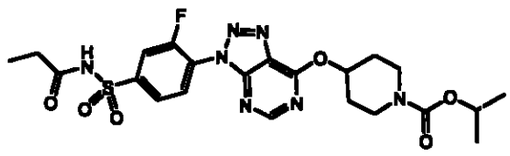
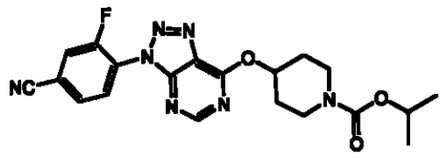
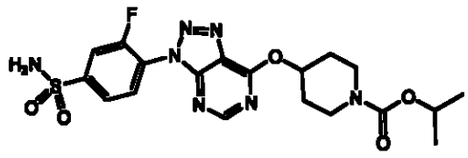
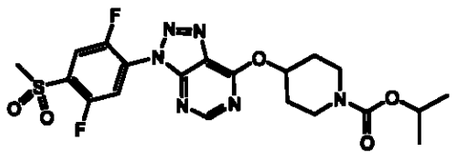
365

362

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
C5		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
C6		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C7		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
C8		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
C9		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
C10		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C11		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

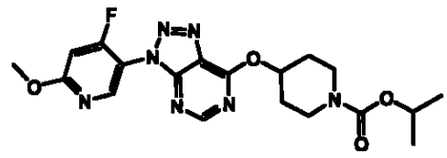
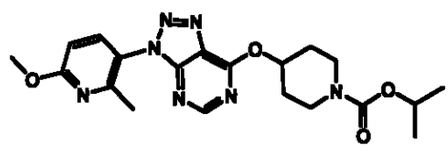
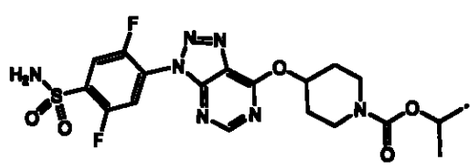
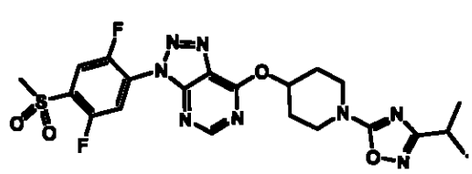
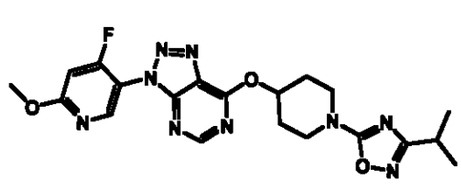
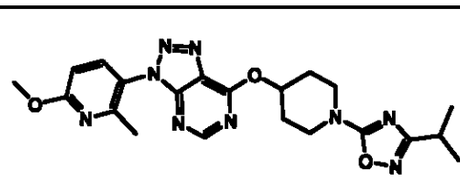
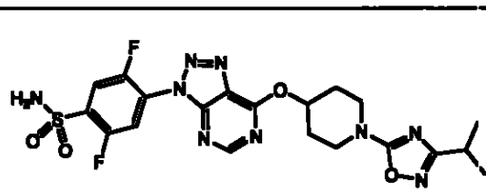
366

363

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
C12		7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C13		2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
C14		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C15		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C16		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C17		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C18		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

367

364

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
C19		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C20		Isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C21		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
C22		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C23		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C24		7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
C25		2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida

368

365

TABLA D

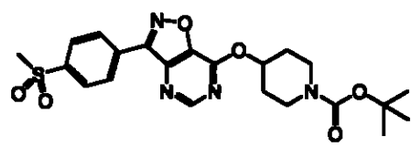
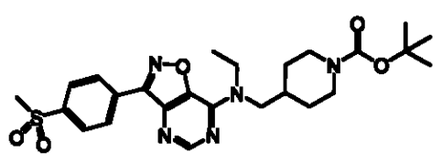
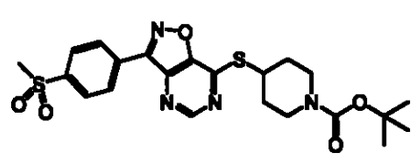
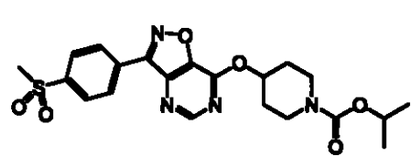
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
D1		Ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
D2		Ter-butil éster del ácido 4-({etil-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
D3		Ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico
D4		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

TABLA E

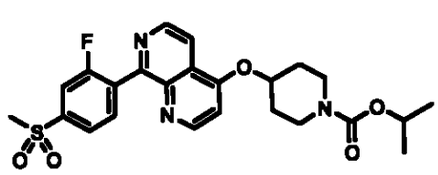
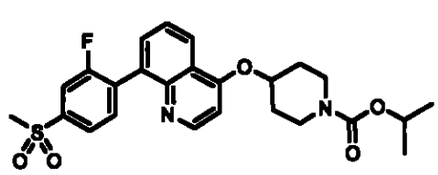
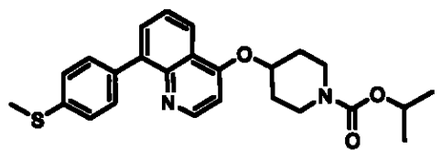
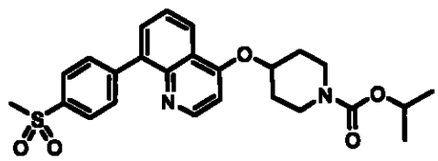
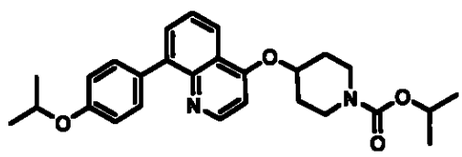
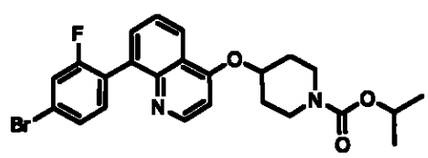
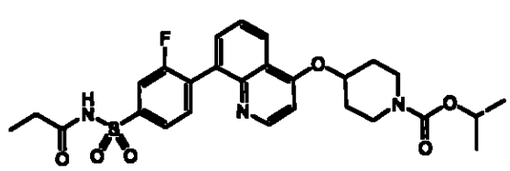
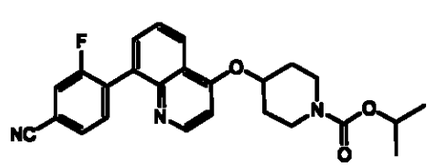
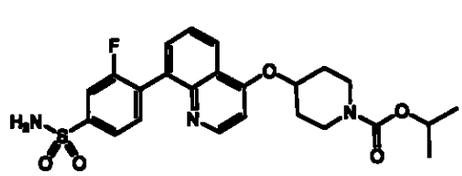
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
E1		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

TABLA F

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
F1		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

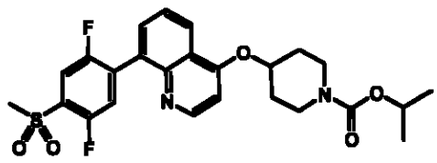
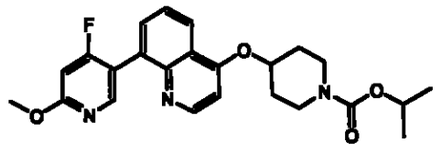
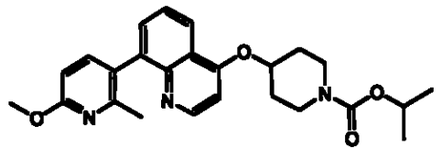
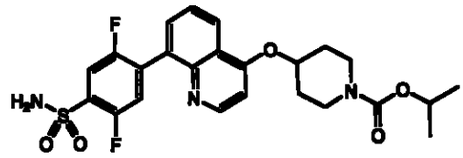
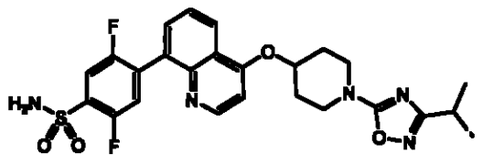
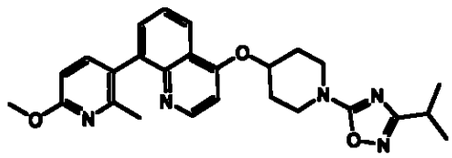
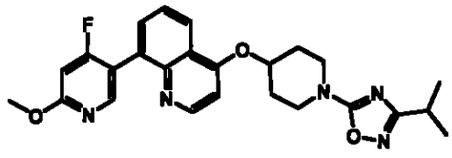
369

360

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
F2		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F3		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-Metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F4		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-isopropoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F5		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F6		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F7		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F8		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

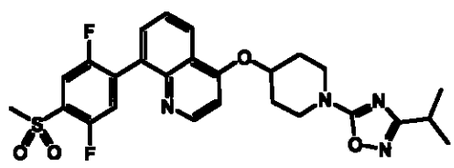
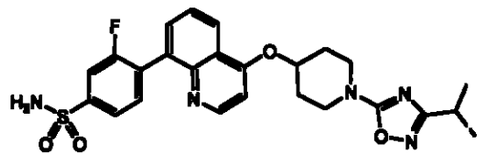
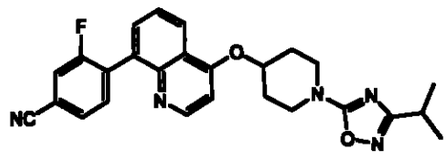
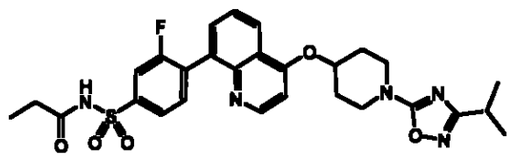
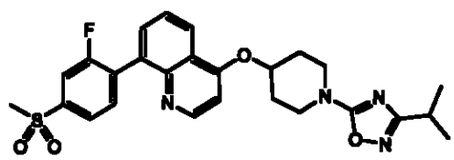
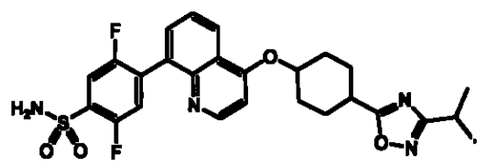
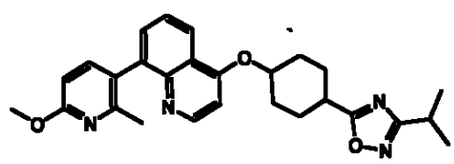
37

367

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
F9		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F10		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F11		Isopropil éster del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F12		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
F13		2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida
F14		4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina
F15		8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina

371

368

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
F16		8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina
F17		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida
F18		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo
F19		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida
F20		8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina
F21		2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida
F22		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina

372

369

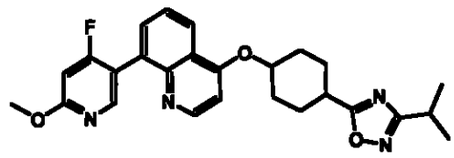
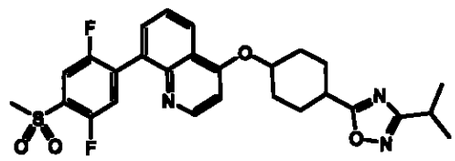
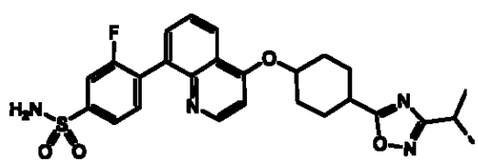
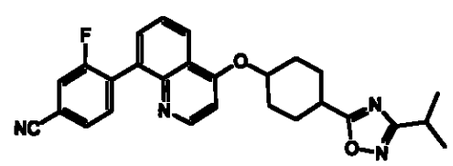
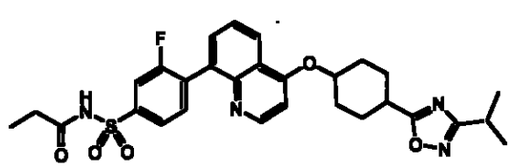
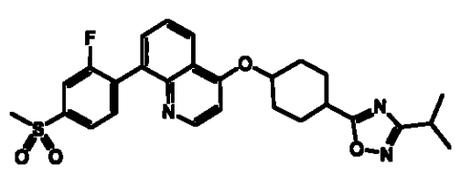
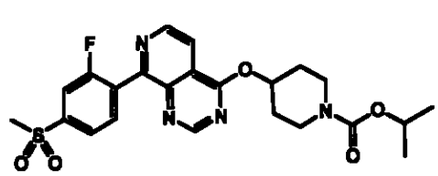
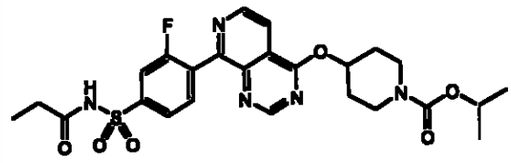
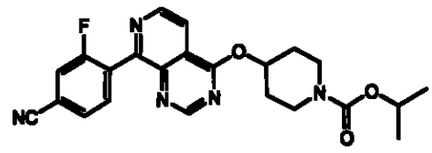
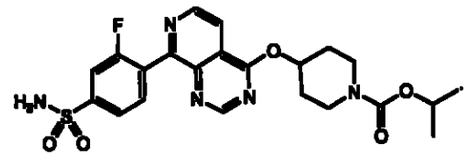
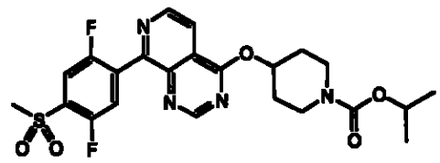
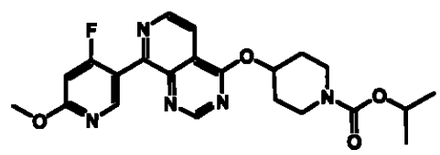
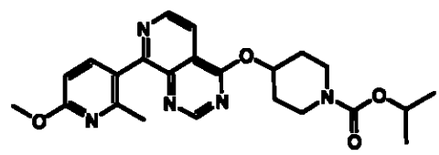
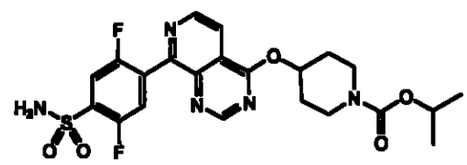
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
F23		8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina
F24		8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina
F25		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida
F26		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo
F27		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida
F28		8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina

TABLA G

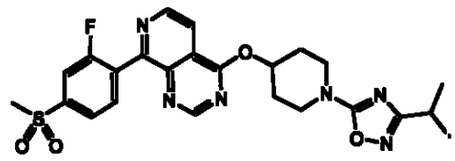
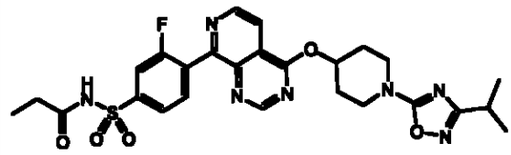
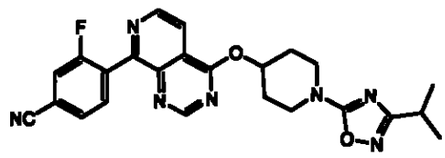
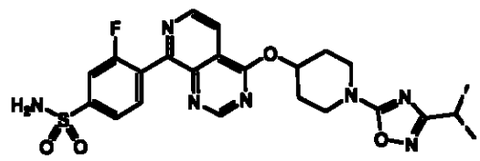
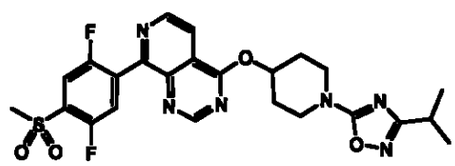
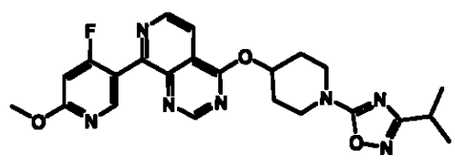
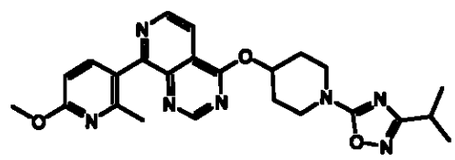
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
G1		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

370

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
G2		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G3		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G4		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G5		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G6		Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G7		Isopropil éster del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
G8		Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

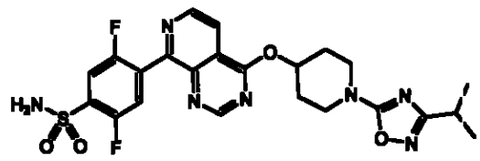
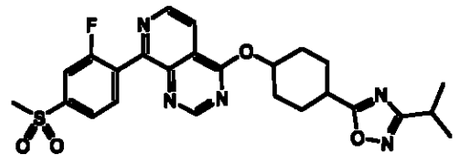
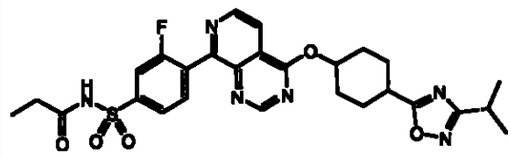
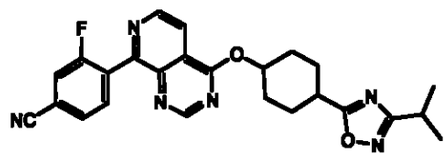
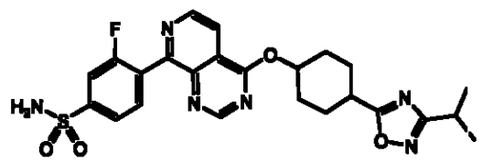
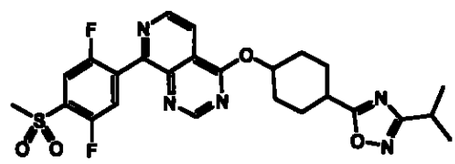
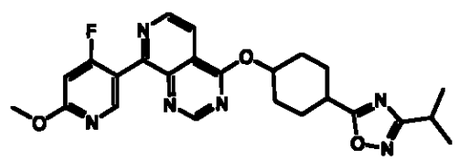
374

371

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
G9		8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina
G10		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida
G11		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-benzonitrilo
G12		3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencensulfonamida
G13		8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina
G14		8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina
G15		4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidina

376

372

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
G16		2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencensulfonamida
G17		8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina
G18		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida
G19		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-benzonitrilo
G20		3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-bencensulfonamida
G21		8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina
G22		8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina

~~376~~

373

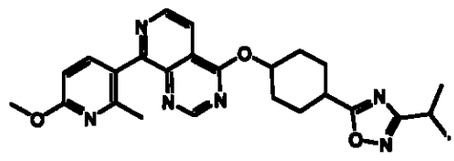
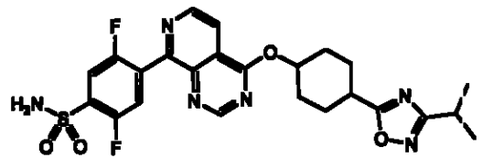
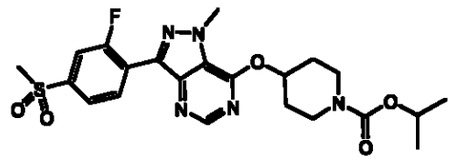
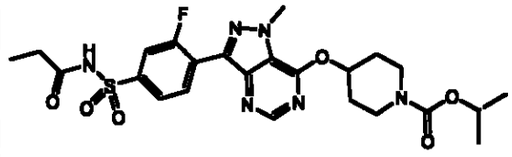
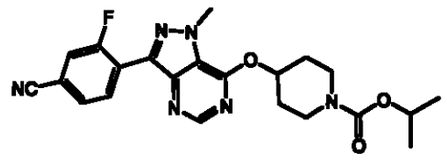
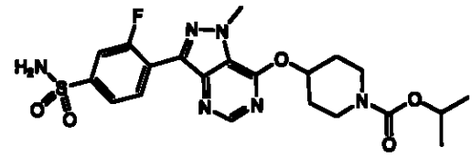
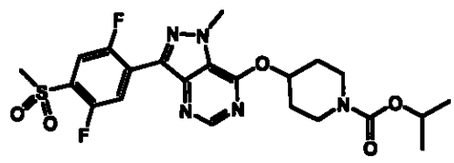
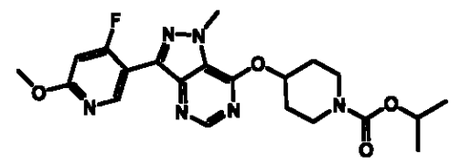
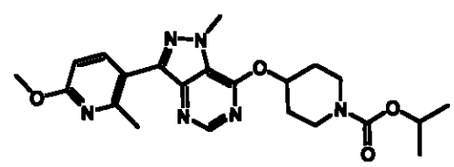
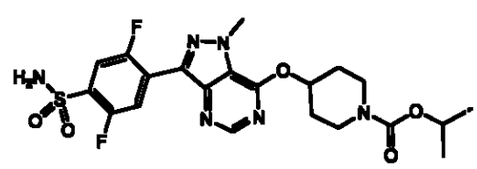
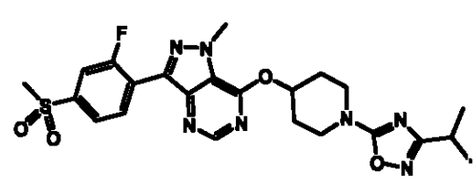
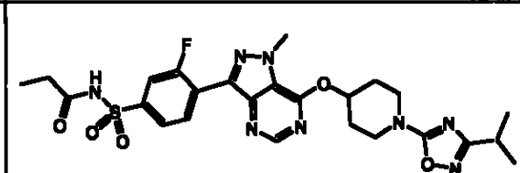
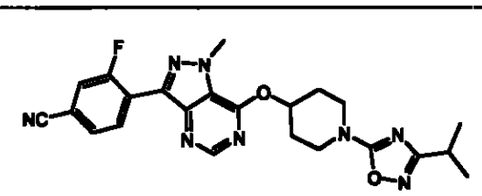
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
G23		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]-pirimidina
G24		2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-bencensulfonamida

TABLA I

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
I1		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I2		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I3		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I4		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

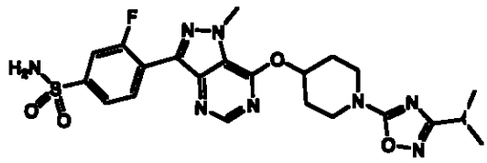
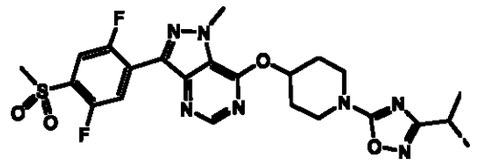
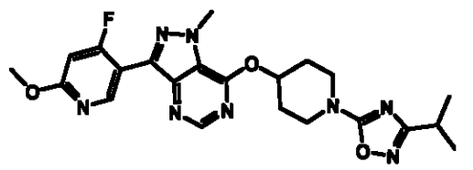
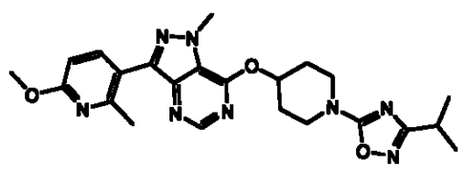
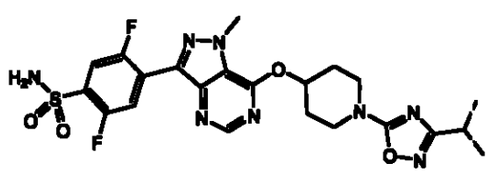
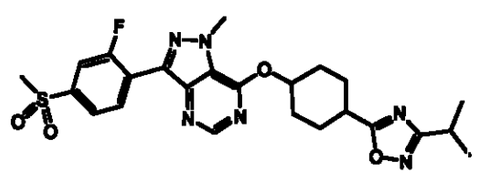
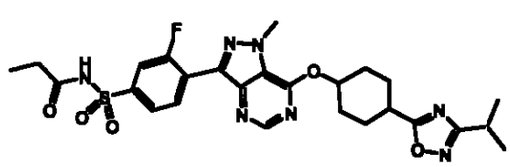
377

374

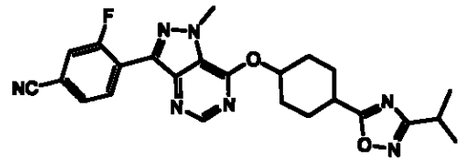
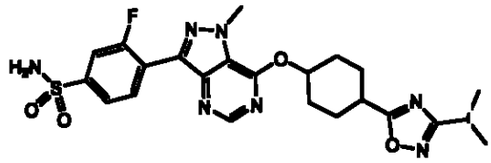
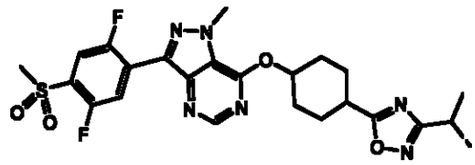
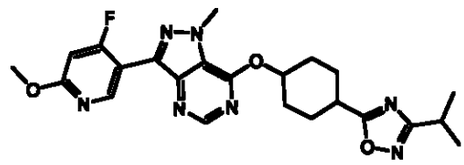
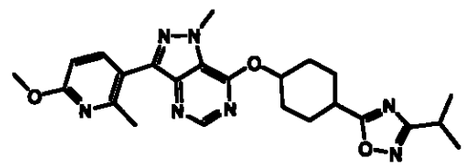
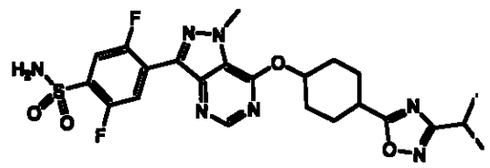
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
I5		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I6		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I7		Isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I8		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
I9		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidina
I10		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
I11		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo

378

375

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
I12		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
I13		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidina
I14		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidina
I15		7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidina
I16		2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
I17		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
I18		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida

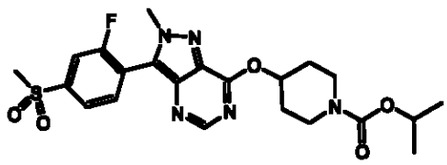
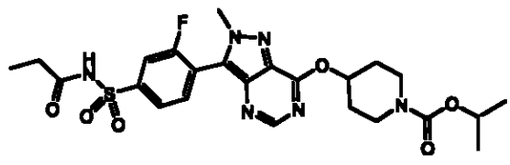
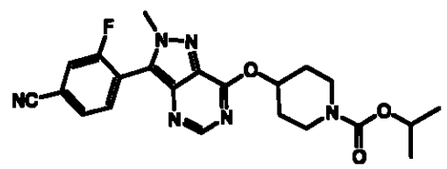
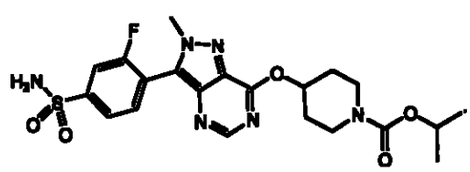
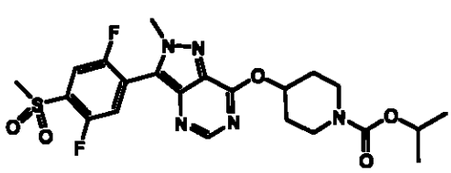
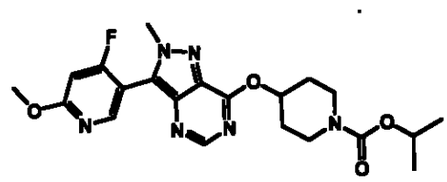
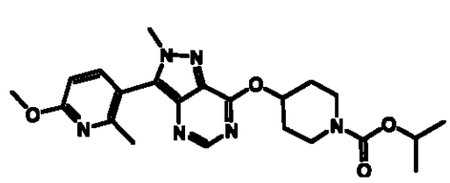
376

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
I19		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
I20		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
I21		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
I22		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
I23		7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
I24		2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida

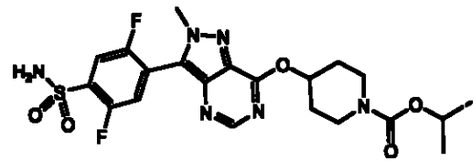
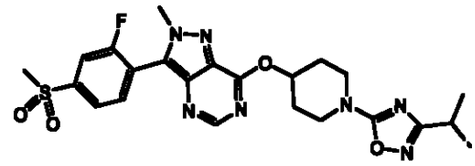
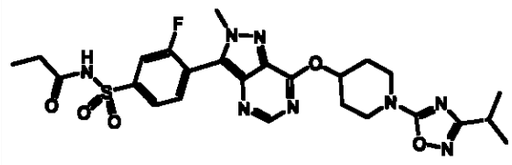
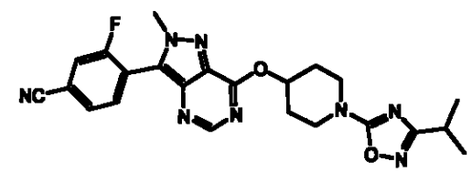
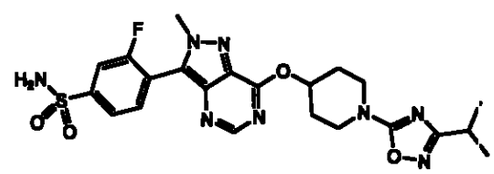
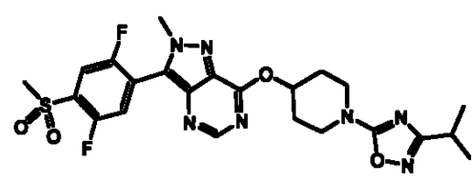
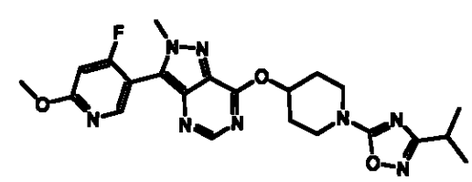
380

377

TABLA J

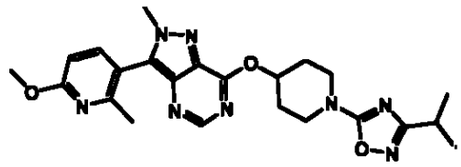
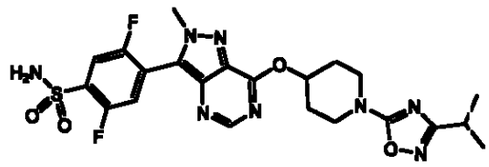
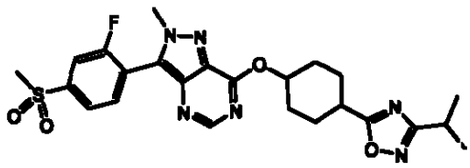
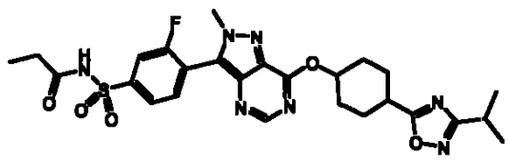
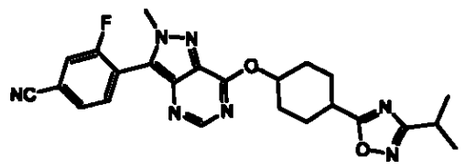
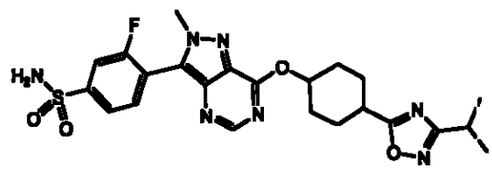
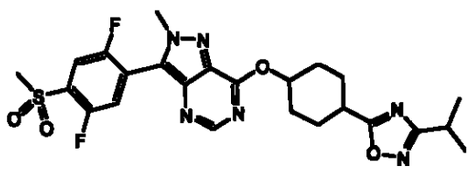
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
J1		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J2		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J3		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J4		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J5		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J6		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J7		Isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

378

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
J8		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
J9		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J10		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
J11		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
J12		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
J13		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J14		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

382

379

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
J15		7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J16		2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
J17		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J18		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
J19		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
J20		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
J21		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

383

380

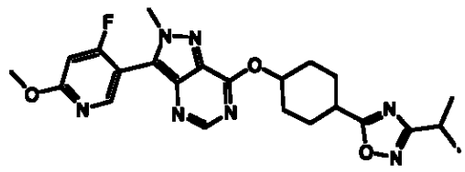
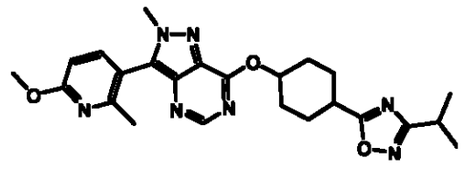
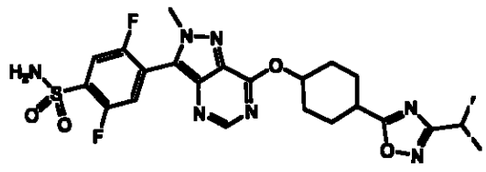
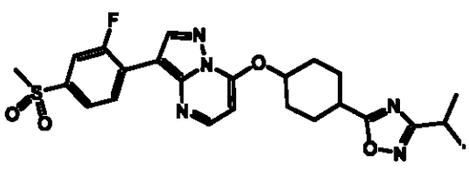
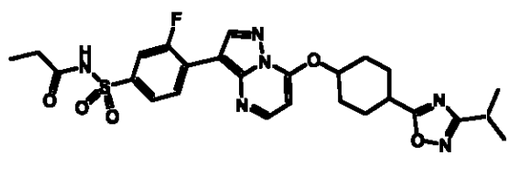
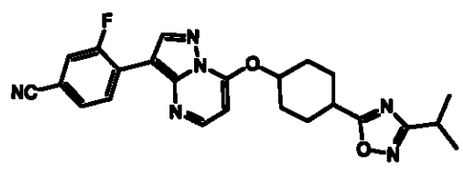
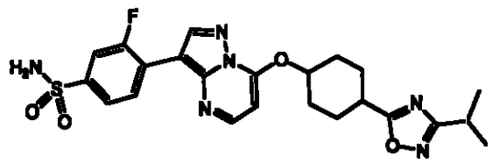
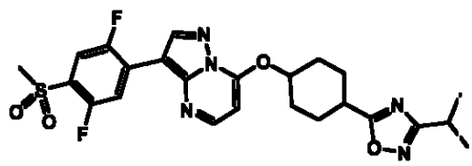
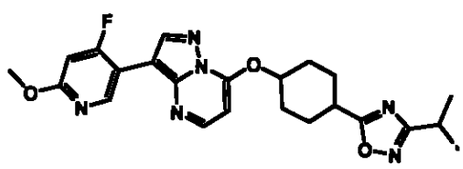
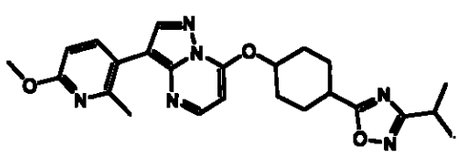
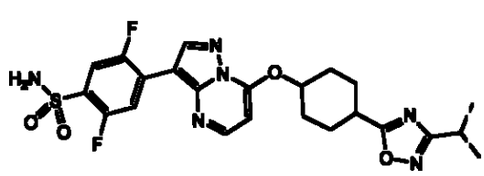
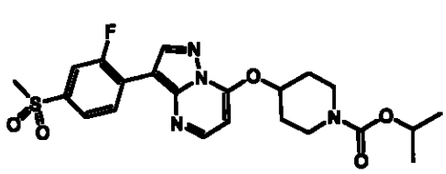
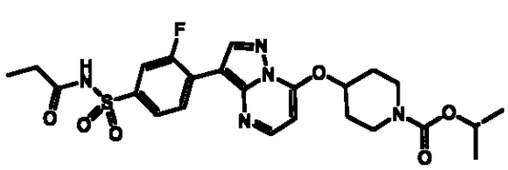
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
J22		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J23		7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina
J24		2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida

TABLA K

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K1		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K2		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
K3		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo

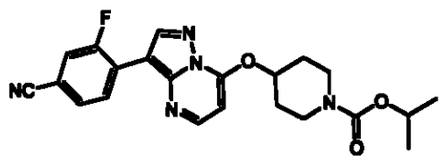
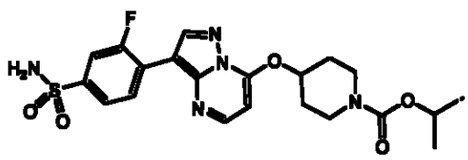
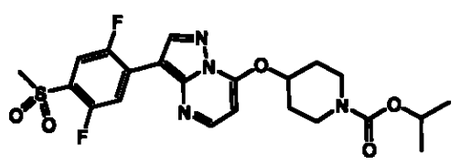
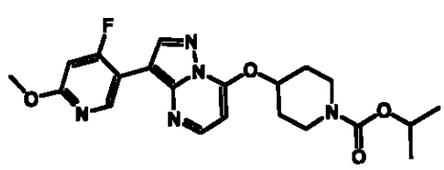
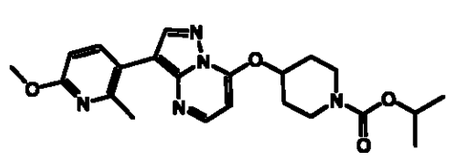
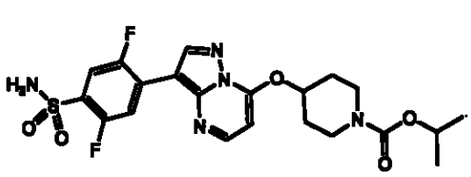
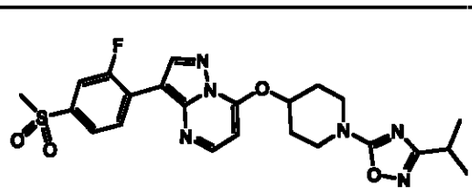
384

381

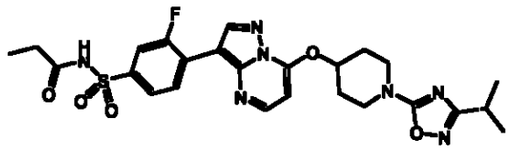
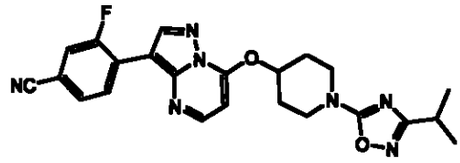
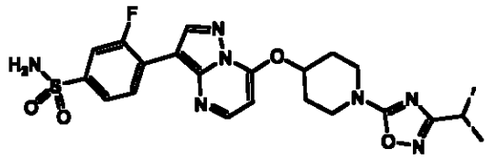
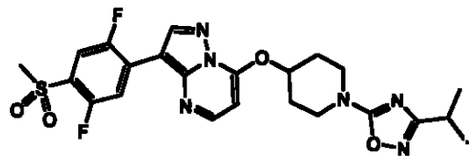
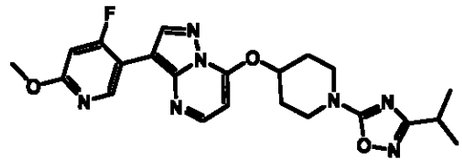
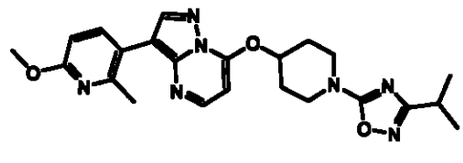
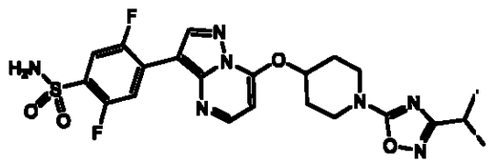
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K4		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K5		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K6		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K7		7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K8		2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K9		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K10		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

385

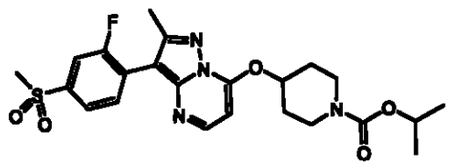
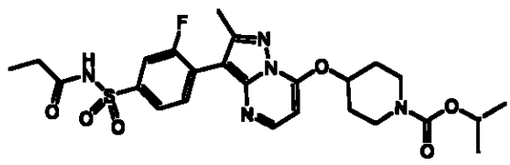
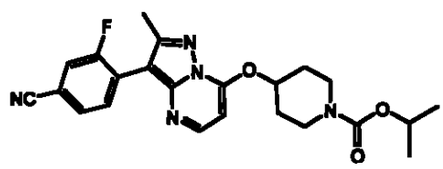
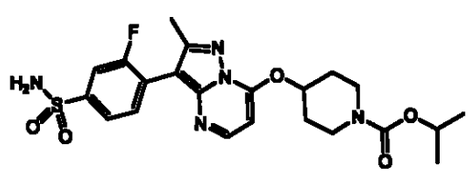
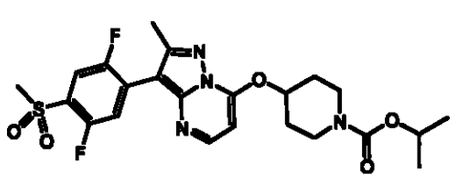
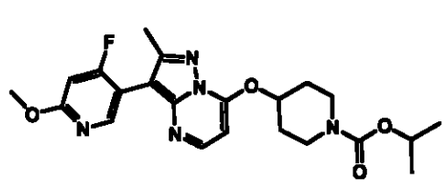
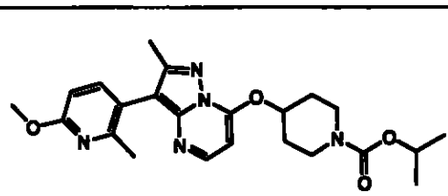
382

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K11		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K12		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K13		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K14		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K15		Isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K16		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K17		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina

383

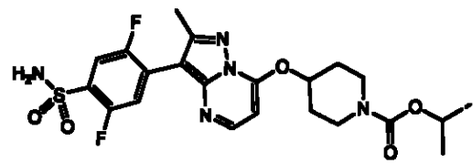
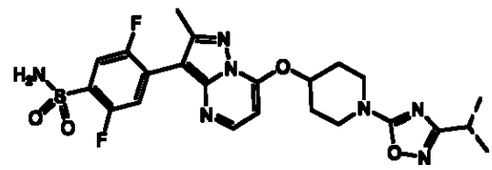
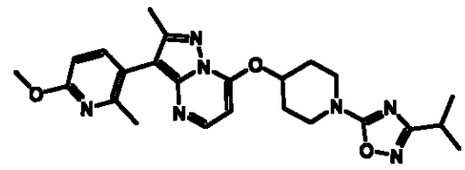
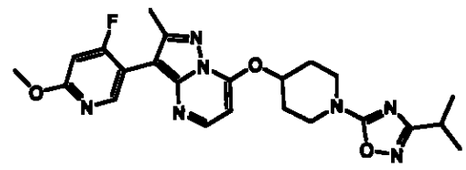
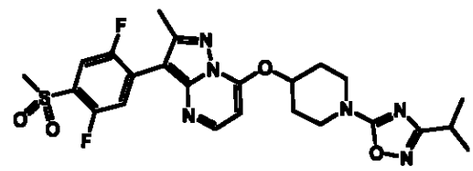
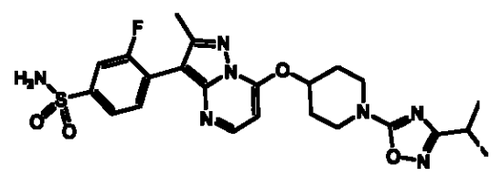
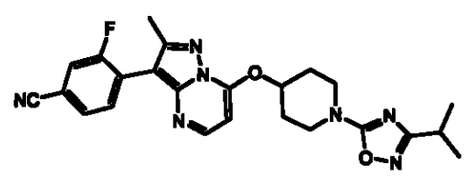
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K18		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
K19		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
K20		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K21		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K22		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K23		7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K24		2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida

384

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K25		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K26		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K27		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K28		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K29		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K30		Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K31		Isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

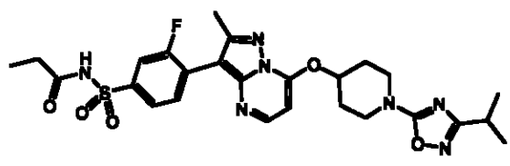
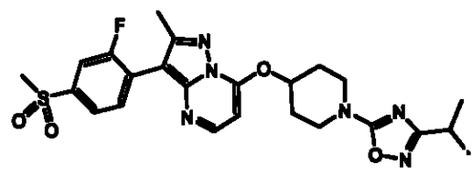
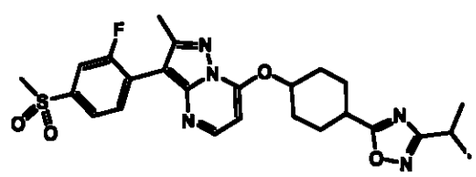
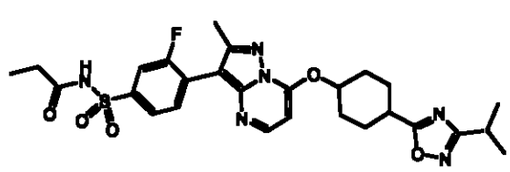
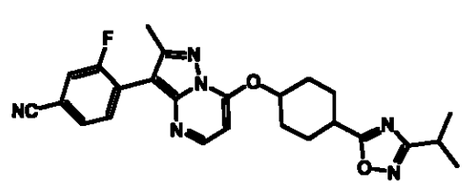
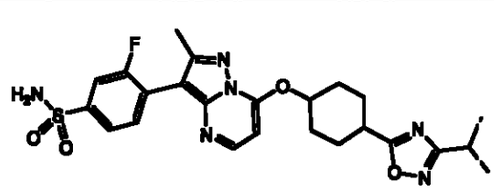
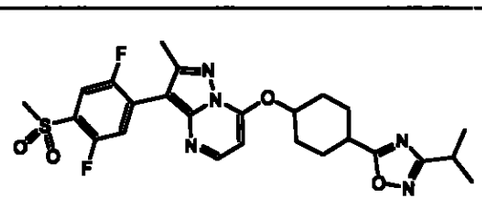
384

385

Cpto. #	Estructùra	Nombre Químico
K32		Isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
K33		2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K34		7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K35		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K36		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K37		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K38		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo

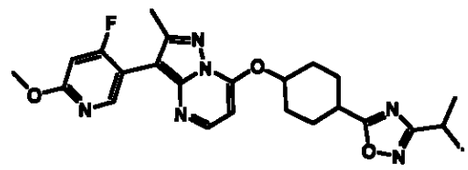
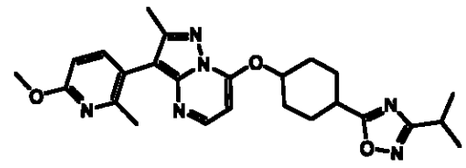
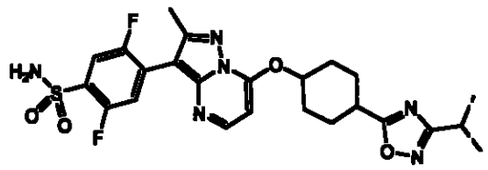
389

386

Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K39		3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
K40		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K41		3-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K42		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida
K43		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo
K44		3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida
K45		3-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

390

387

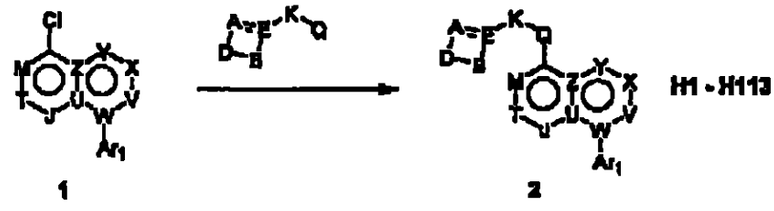
Cpto. #	Estructura	Nombre Químico
K46		3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K47		7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
K48		2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida

Además, los compuestos de la presente invención, tales como la Fórmula (I) y Fórmulas relacionadas, abarcan todas las sales, solvatos, y particularmente hidratos de los mismos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Métodos Generales para la Preparación de los Compuestos de la Invención.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo a una variedad de maniobras de síntesis, todas las cuales resultarán familiares para una persona con experiencia en el arte. Ciertos métodos para la preparación de compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, a aquellos descriptos en los Esquemas, *infra*.

Esquema 1



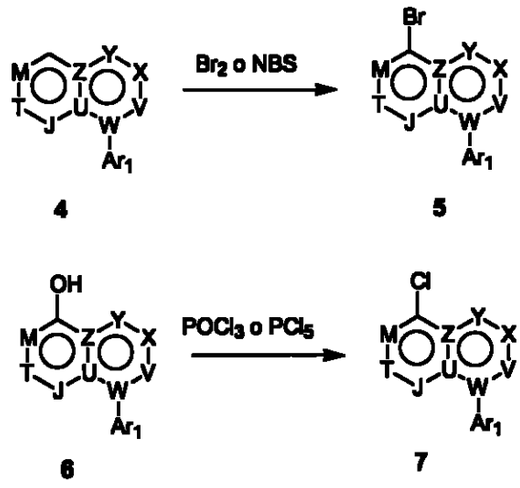
394

388

Puede utilizarse una especie nucleofílica adecuada para desplazar el cloruro, bromuro o triflato del heterociclo bicíclico. Esta conversión puede llevarse a cabo en una gama de condiciones tales como calentamiento por calefacción y calentamiento por microondas y puede o no catalizarse por agregado de otros reactivos tales como un ácido, una base o sales de metales de transición, etc. **(Esquema I)**.

Los haluros de heterociclos bicíclicos pueden prepararse de la manera más conveniente ya sea por halogenación directa del heterociclo precursor, por ejemplo con bromo o por bromación por radicales libres con N-bromo succinimida, o bien por conversión del compuesto hidroxilado (que puede existir en forma de amida cuando M=N y/o J=N) al cloruro por tratamiento con un agente clorante tal como, sin limitación, $POCl_3$, PCl_5 o alguna combinación de los mismos **(Esquema 2)**.

Esquema 2



4 5

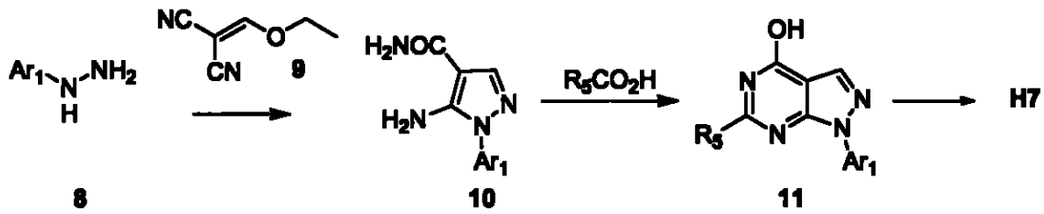
6 7

Muchos heterociclos bicíclicos pueden prepararse utilizando métodos descriptos o adaptados de la literatura. Por ejemplo, las pirazol-pirimidinas de la estructura H7 en **Tabla 6** pueden prepararse del siguiente modo **(Esquema 3)**

392

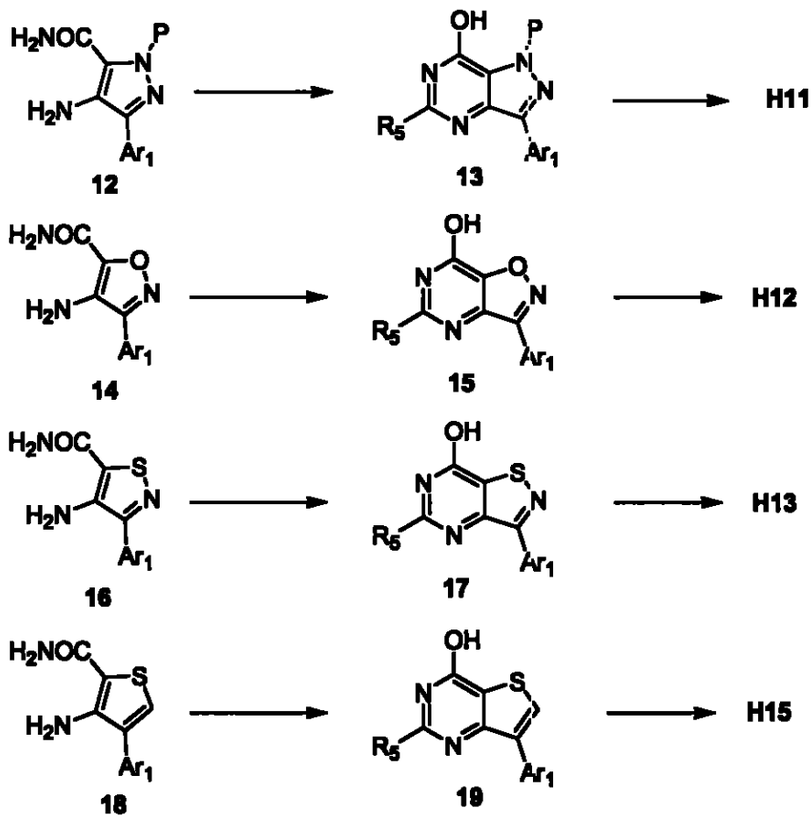
389

Esquema 3

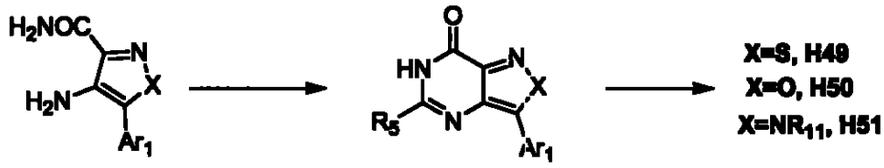


Del posterior tratamiento con $POCl_3$ y el desplazamiento nucleofílico con nucleófilos amino o alcóxidos como antes definidos, pueden resultar compuestos de la invención en una de sus formas de realización.

Esquema 4



393



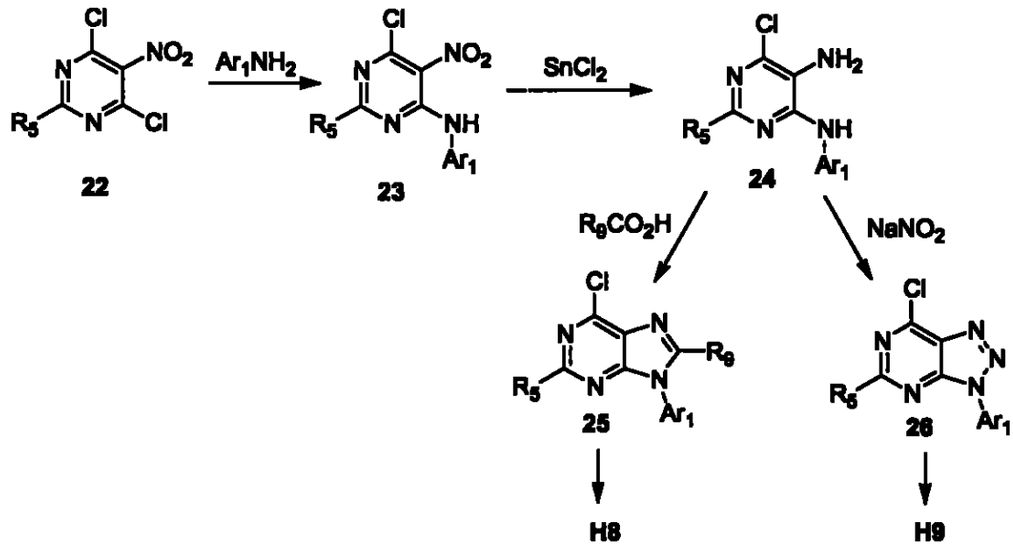
20 21

Pueden utilizarse abordajes similares con otros sistemas 6,5-fusionados (**Esquema 4**), en donde un derivado de amino carboxamida puede haberse condensado con otros pequeños fragmentos de carbono. Los compuestos del tipo mostrado a través de los ejemplos **H11** (Bull Chem Soc. Jap. (1979) 52, 208; **H12, H13** (*Leibigs Ann. Chim* (1979), 10, 1534), **H15** (Indian J.Chem, Sec B. (1994), 33B, 436), **H49, H50** y **H51** (Bioorg Med Chem Lett, (2002),12, 2133) pueden haberse obtenido cada uno a través de este procedimiento general partiendo de los pirazoles, isoxazoles, tiazoles y tiofenos protegidos respectivamente y ciclizados mediante calentamiento con un ácido carboxílico menor, un aldehído o con una mezcla de trietil ortoformiato y anhídrido acético (**Esquema 4**).

Es probable que otros heterociclos 6,5 fusionados que contienen un anillo de pirimidina (tal como **H6, H8, H9, H10** (véase WO9749706, **H12, H14, H46, H47** y **H48**) también pueden prepararse a través de vías de síntesis análogas a partir del tipo apropiado de amido amina. De todos modos, en algunos casos puede ser más sencillo fusionar el anillo de 5 miembros alrededor del ya formado anillo de 6 miembros que vice-versa. Por ejemplo, los compuestos de ejemplo **H8** y **H9** pueden haberse formado a partir de una especie intermedia común (**Esquema 5**).

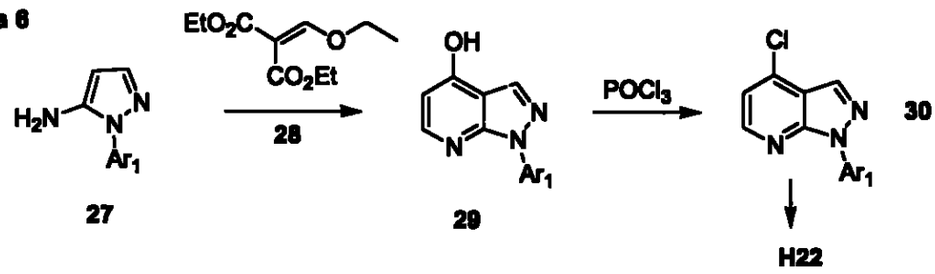
391

Esquema 5



En algunos casos puede ser más útil desplazar el grupo cloruro con el componente nucleofílico apropiado antes de completar la reacción de ciliclización del anillo.

Esquema 6

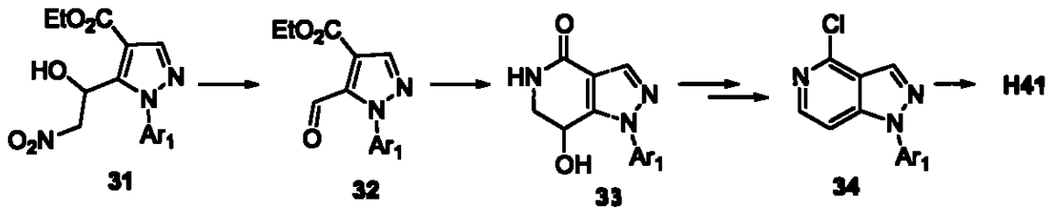


Pueden aplicarse estrategias similares a la síntesis de heterociclos de piridinilo 2,3-fusionados. Por ejemplo, pueden prepararse heterociclos, tal como **H22**, a partir del heterociclo amino de 5 miembros a través de la condensación con un derivado apropiado de un éster malónico **28** (Heterocyclic communications, (2000), 6, 463) **Esquema 6** o como en **Esquema 6b** a partir de N-aril pirazoles sustituidos con aldehído para formar pirazol[4,3-c]piridinas regioisoméricas. Los heterociclos tales como **H21**, **H27** y **H28** pueden prepararse utilizando estrategias similares. Los heterociclos tales como **H25** y **H26**, pueden

392

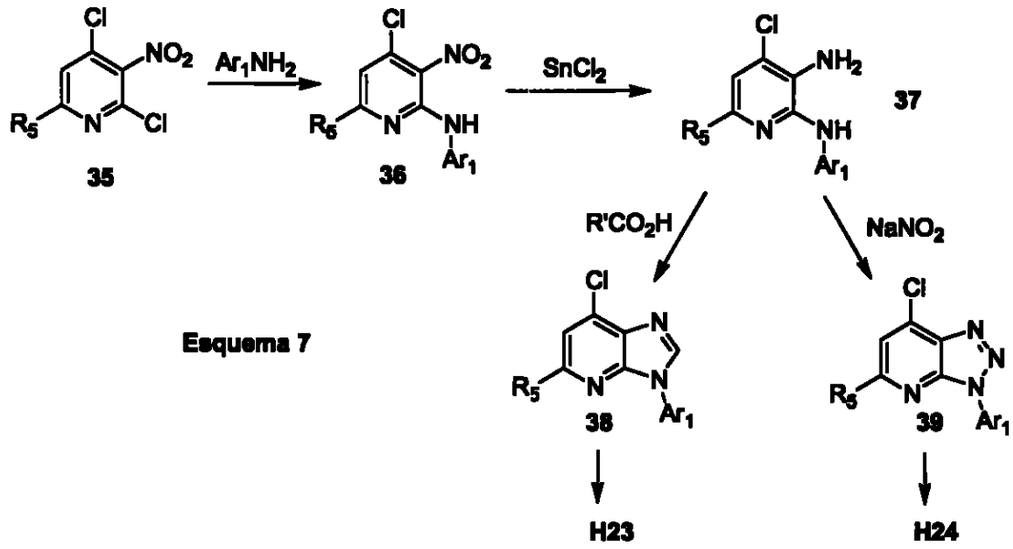
prepararse como se describe en WO9635689 y WO 01087892 respectivamente **(Esquema 6)**.

Esquema 6b



Como con las series pirimidinilo fusionadas, es prudente permitir que se forme el anillo de 5 miembros en segunda instancia, a fin de producir el heterociclo fusionado .

Por ejemplo, los heterociclos **H23** (WO 01053263) y **H24** (WO 9808847) **(Esquema 7)** pueden prepararse a partir de un intermediariocomún:-



Esquema 7

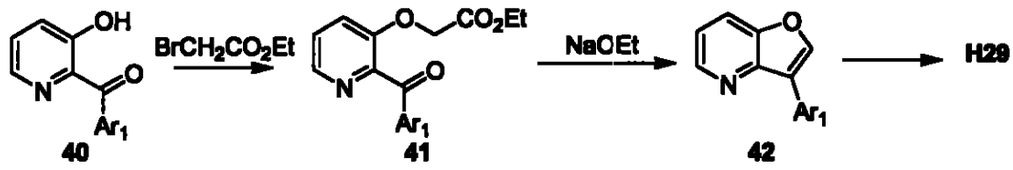
Además, pueden usarse métodos alternativos de condensación, tal como aquellos descriptos en J.Med Chem, (2003), 46, 4702 para la preparación de piridilfuranos: el mismo método puede adaptarse para ser utilizado en la síntesis

396

393

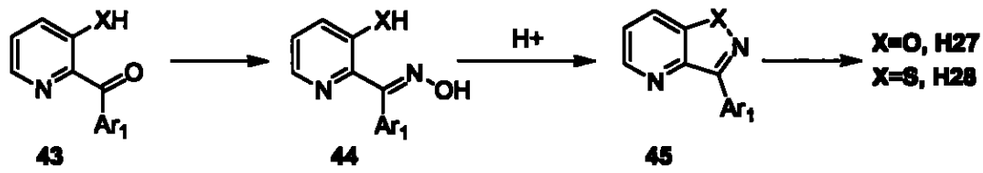
de H30 que también se describe en WO 9847903, si se usó tiol como punto de partida en lugar del alcohol.

Esquema 8



Además, los mismos intermediarios de cetonas pueden usarse para preparar las oximas análogas, que pueden ciclizarse para formar piridilisoxazol (H27) y piridilisotiazol (H28) respectivamente, mediante el tratamiento con un catalizador ácido apropiado, tal como ácido polifosfórico o mediante el uso de un catalizador ácido y calentamiento bajo las condiciones de Dean-Stark (**Esquema 9**).

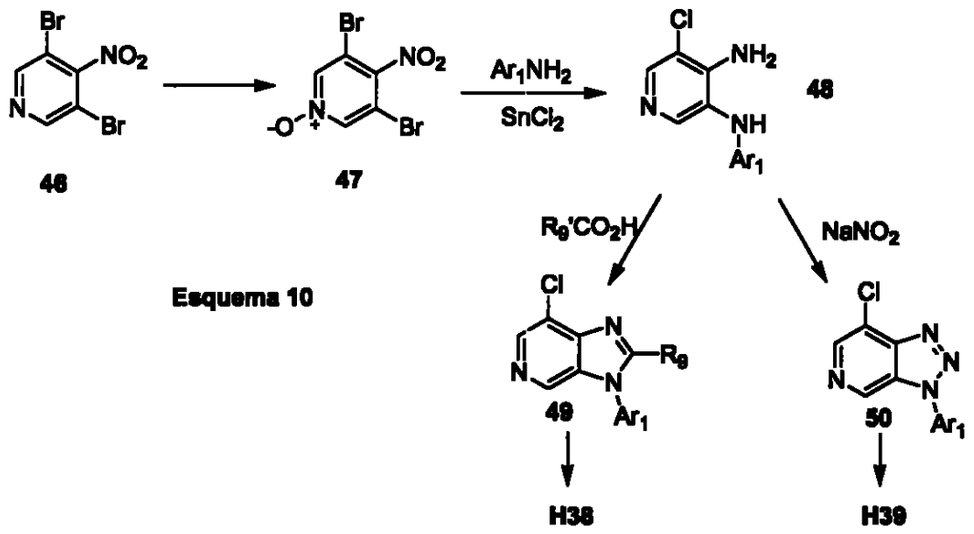
Esquema 9



En algunos ejemplos de sistemas 6,5-fusionados, en particular, en donde el anillo de 5 miembros es fusionado sobre el anillo 3-piridilo, puede ser necesario activar el sistema cíclico para ser más reactivo respecto de nucleófilos para la formación de un intermediario apropiado mediante, por ejemplo, oxidación del nitrógeno piridílico para formar el N-óxido, por ejemplo, *Acta. Pol. Pharm.* (1984), 41, 601 permitiendo la formación de heterociclos H38 y H39 (**Esquema 10**).

394

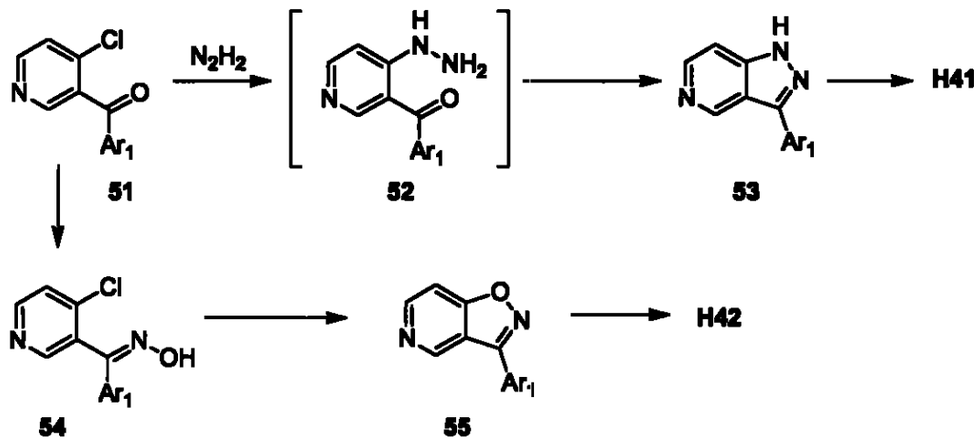
394



Esquema 10

Alternativamente, la posición de este nitrógeno puede usarse para obtener una ventaja al intensificar la reacción nucleofílica en la posición 4 respecto del nitrógeno en algunos ejemplos, es decir H41 puede prepararse mediante una reacción nucleofílica, seguida de ciclización, *J.Mol. Structure*, (1987), 158, 99, o H42 pueden prepararse mediante condensación con hidroxilamina seguido de ciclización, un proceso intensificado mediante la presencia del nitrógeno en la parte del anillo de piridilo (**Esquema 11**).

Esquema 11



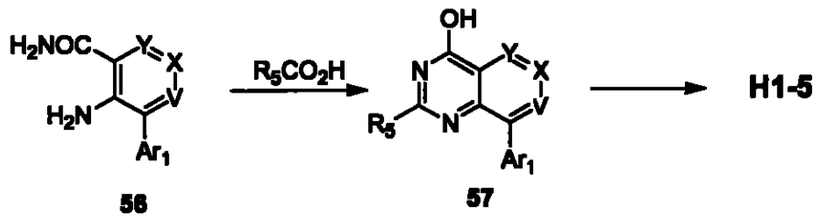
394

395

A través de una combinación de varios de los métodos antes descriptos puede prepararse un tipo de modelos bicíclicos 6,5-fusionados, utilizándose en cada caso los modelos para orientar los grupos apropiados Ar_1 y la parte Q-K-(EBDA) alrededor de un punto central con la orientación correcta para obtener la máxima actividad biológica. Del mismo modo, los grupos apropiados también pueden ubicarse alrededor de un núcleo bicíclico 6,6-fusionado. Las pirimidinas 6,6-fusionadas en efecto pueden prepararse conforme a una estrategia similar aplicada para la preparación de pirimidinas 6,5-fusionadas, es decir, que el anillo de pirimidina puede formarse en segundo lugar a partir de la condensación de un derivado de una aril amino carboxamida.

De este modo, pueden preparase los heterociclos H1 (véase: *Tetrahedron* (2000), 56, 5499; *J.Am.Chem.Soc.* (2002), 124, 1594), H2 (WO 0202549), H3 (WO 980820), H4 y H5 (*Montash fur Chemie*, (1978) 109, 527) a partir del fenilo o anillos heterocíclicos apropiadamente sustituidos.

Esquema 12



56 57

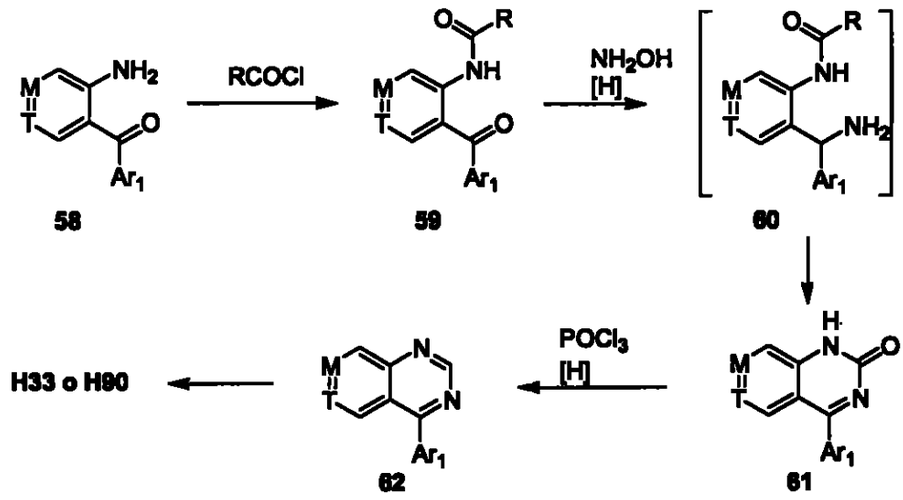
En una forma de realización alternativa, el anillo de pirimidina puede ser el componente del anillo bicíclico, al que se une el grupo arilo Ar_1, en cuyo caso el sistema cíclico puede prepararse a partir del apropiado intermediario aminopiridil aril cetona (en donde M o T = N), un procedimiento en el que es formado el anillo de pirimidina utilizando un proceso de ciclización intramolecular mediante el desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente adecuado, R, a través de un resto amino formado mediante, por ejemplo, la reducción de la oxima en la cetona

899

396

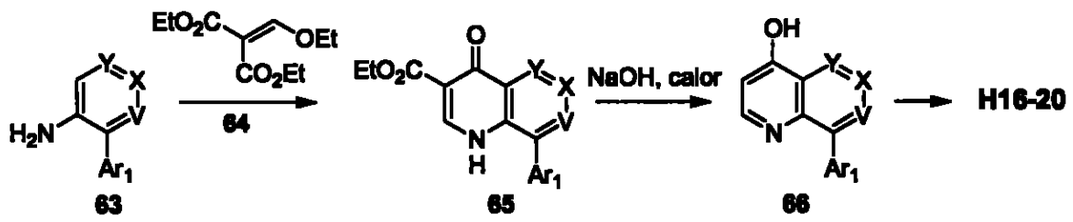
precursora. De la cloración del intermediario resultante similar a la urea y la posterior reducción se obtiene el sistema cíclico requerido (*J.Heterocyclic Chem*, (1989) 26, 105) (**Esquema 13**).

Esquema 13



Las especies 6,6-fusionadas, en donde uno de los anillos de 6-miembros es un anillo 2-piridilo, que nuevamente puede haberse formado al fusionar un bloque estructural apropiado a un fenilo sustituido con amino o un anillo heterocíclico, es decir:

Esquema 14



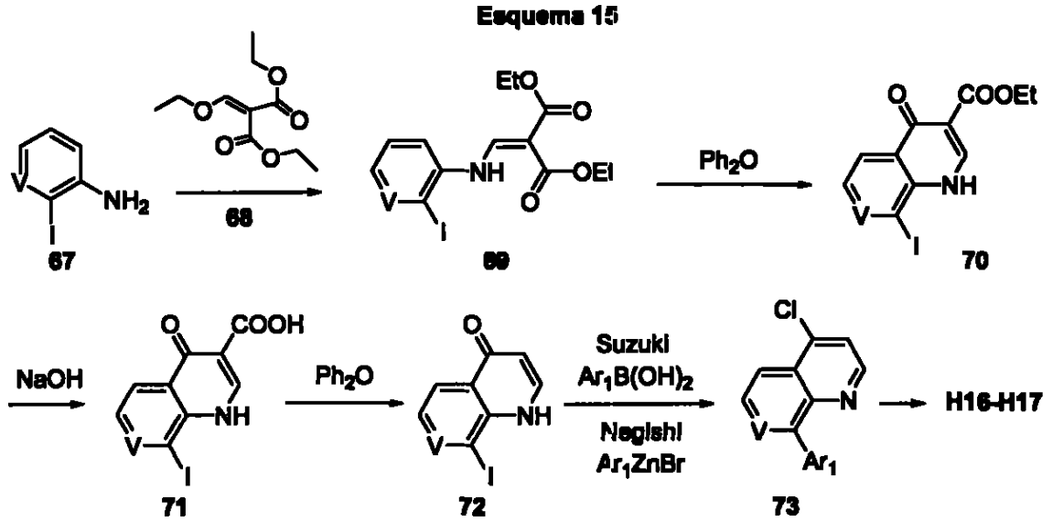
De este modo pueden prepararse modelos heterocíclicos del tipo **H16** (Yakugaku Zasshi (1987) 107, 123); H17 (WO 02040480); **H18, H19 y H20** (WO 9835967). En una variante del método anterior, el grupo crítico Ar_1 puede opcionalmente introducirse en un paso posterior en la síntesis, a través de

400

397

protocolos de acople de biarilo catalizado con metal de transición bien conocidos por los especialistas en el arte (**Esquema 15**). Se informó de otras N-arilaciones de heterociclos bicíclicos mediadas con metal de transición, tal como aquellas descriptas en Tetrahedron Lett., 44, 2003, 3359 – 3362, en donde se logra la arilación utilizando ácidos arilborónicos en condiciones atenuadas, en presencia de acetato de cobre(II), tamices moleculares y una base, que de preferencia es fenantrolina. Adicionalmente a este informe, se desarrollaron otras arilaciones N-H exocíclicas de funciones heterocíclicas efectivas. La estrategia más usual aplicada se basa en catálisis con paladio, níquel o cobre con aril haluros o aril sulfonatos.

Esquema 15

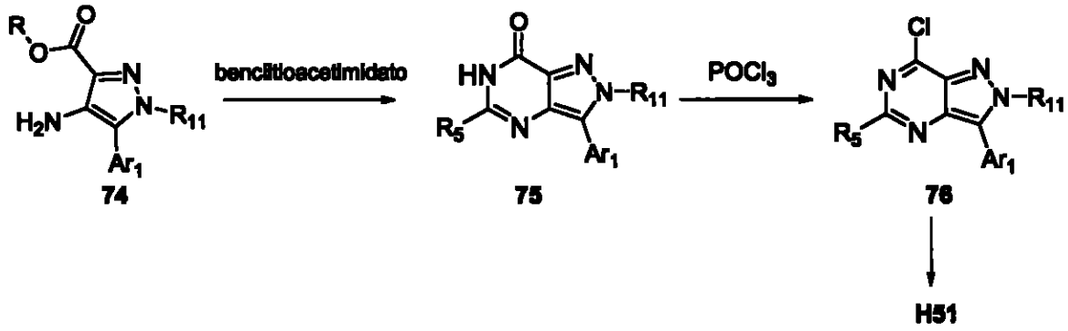


Las 3-aril pirazol[4,3-d]pirimidinas, tipo **H51**, fueron descriptas en la literatura (Bioorganic Medicinal Chemistry Lett. 12, 2002, 2133 – 2136). Del tratamiento de N-alquil pirazol (**74**) con bromhidrato de bencil tioacetimidato en piridina bajo reflujo se obtiene el intermediario pirazolpirimidina (**75**) con un rendimiento moderado (**Esquema 16**).

401

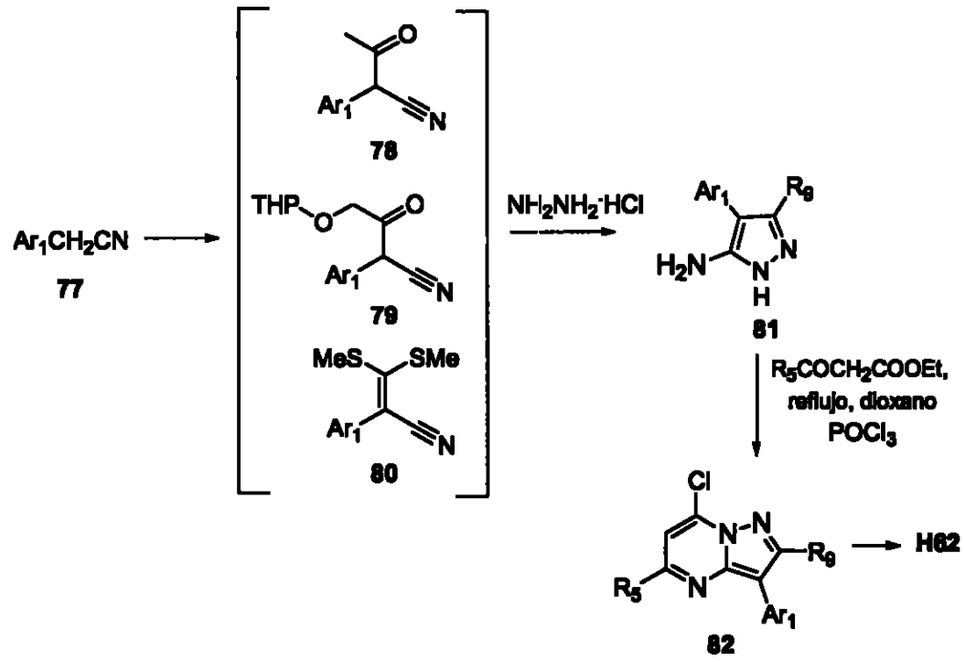
398

Esquema 16



Nuevamente se obtienen los análogos deseados manteniendo este núcleo bicíclico a través de la halogenación estándar, la secuencia de desplazamiento nucleofílico descripta en **Esquema 1** y **Esquema 20**. En algunas formas de realización, uno de los heteroátomos puede haberse incorporado en la unión del anillo 6:5, incluyendo tales ejemplos los núcleos heterocíclicos **H51-54, H61-63, H70-84 y H110-113 en Tabla 6.**

Esquema 17



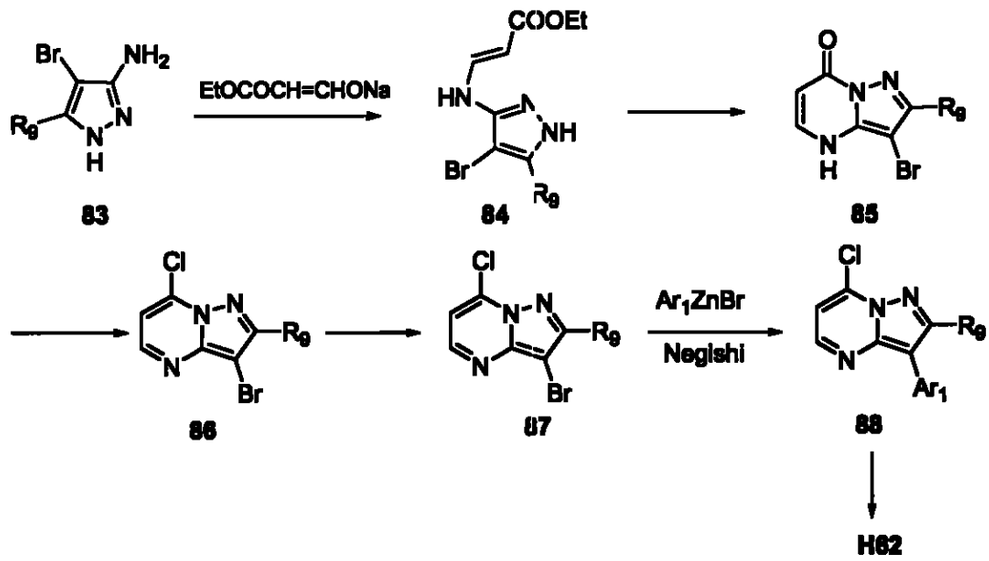
Las 3-arilpirazol[1,5-a]pirimidinas de tipo **H53** son bien conocidas en el arte y pueden obtenerse de arilacetonitrilos, como se representa en **Esquema 17**. La

402

399

conversión a los intermediarios cetonitrilos (**78, 79, 80**) puede haberse realizado a través de una diversidad de metodologías de síntesis, del modo representado. La ciclización a amino pirazoles de todos los intermediarios puede realizarse por calentamiento con hidrazina HCl en solventes alcohólicos, tales como etanol o alcohol isopropílico. La construcción del segundo anillo de 6 miembros puede realizarse utilizando una variedad de beta-ceto ésteres en dioxano bajo reflujo o THF para obtener pirazol[1,5-a]pirimidinonas del tipo **82**, que es preparada anteriormente mediante una secuencia estándar de halogenación y desplazamiento nucleofílico. En una forma de realización alternativa, el núcleo de 3-arilpirazol[1,5-a]pirimidina (**Esquema 18**) puede sintetizarse mediante el esquema de síntesis representando en **Esquema 18**, en donde se introduce Ar_1 a través de un acoplamiento tipo Negishi o Suzuki mediado por un catalizador metal de transición clave. También cabe señalar en este momento que la 7-cloro-3-bromopirazol[1,5-a]pirimidina (**87**) también puede prepararse a través del biciclo fusionado 7-cloro mediante una bromación directa con N-bromosuccinimida (véase a modo de referencia J. Med. Chem, 1976, vol. 19, No. 4, 512).

Esquema 18



83 **84** **85** **86** **87** **88**

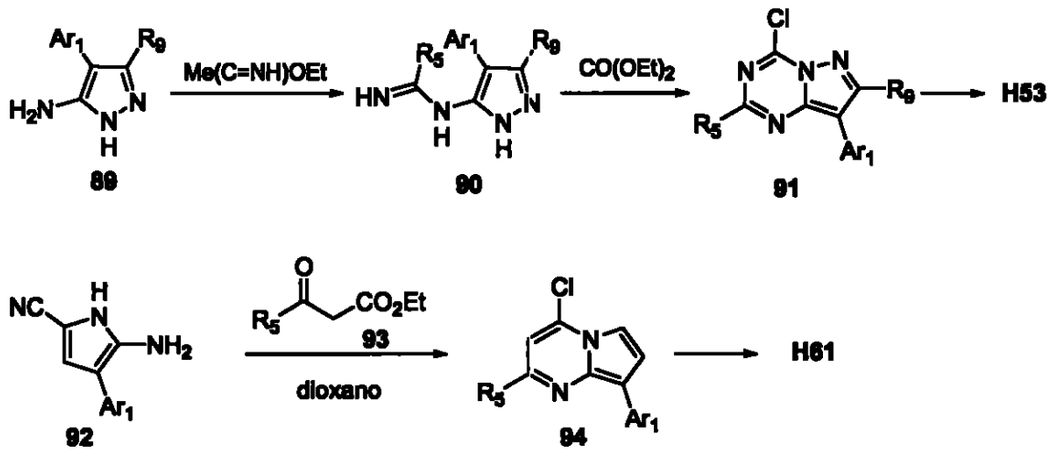
H62

403

400

Otras estructuras preferidas de núcleos de la presente invención que presentan heteroátomos en las posiciones de unión de anillos, incluyen las pirazol[1,5-a]triazinas y las pirrol[1,2-a]pirimidinas representadas en el **Esquema 18b** a continuación. Nuevamente puede utilizarse estrategias similares de química orgánica para fusionar un anillo de 6 miembros al núcleo pirazol o pirrol. La reacción del 4-aril-3-amino pirazol con etilacetimidato para producir un intermediario amidina es el paso clave para construir la pirazol[1,5-a]triazina **91**, la reacción de este intermediario con dietil carbonato en presencia de etóxido de sodio produce la 6:5 triazinona que luego puede ser sometida a las etapas de desplazamiento nucleofílico y cloración estándar para producir secretagogos de insulina selectivos para Rup-3 de la presente invención (a modo de referencia, véase J. Med. Chem. 2000, 43, 3, 449). Alternativamente, pueden constituirse pirrol[1,2-a]pirimidinas a partir de pirroles trisustituidos mediante la reacción con acetoacetato de etilo en dioxano bajo reflujo (a modo de referencia, véase WO/9835967) (**Esquema 18b**).

Esquema 18b

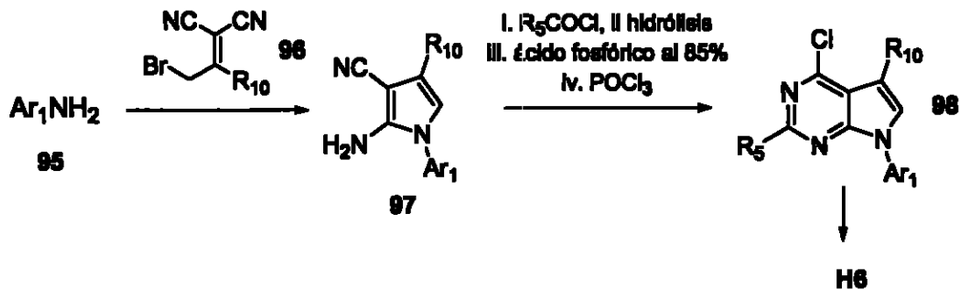


Los derivados de pirrol[2,3-d]pirimidina de la presente invención pueden obtenerse mediante las metodologías representadas en **Esquema 19a** (J. Med. Chem, 1997, 40, 1749 – 1754). El derivado de malonitrilo obtenido a partir de la

404

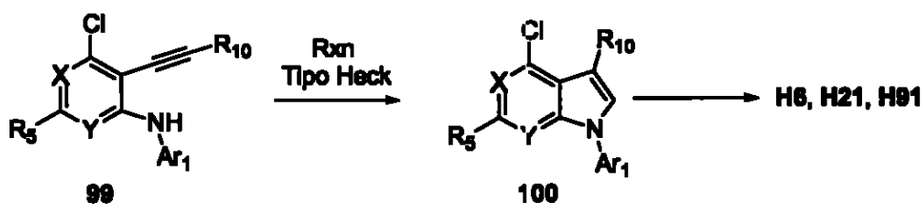
reacción de Knoevenagel puede someterse fácilmente a bromación con 1-1,3 equivalentes de NBS en presencia de cantidades catalíticas de peróxido de benzoílo. De la posterior reacción con Ar_1NH_2 se obtiene el intermediario aminopirrol (**97**). La acilación seguida de hidrólisis de la ciclización mediada con nitrilo y ácido fosfórico, resulta una estrategia probada para la síntesis del anillo de pirimidina.

Esquema 19a



Pueden adoptarse rutas alternativas de síntesis, tales como, la ciclización mediada de Heck de 5-alquinil-4-anilinopirimidinas como las representadas en **Esquema 19b.**

Esquema 19b

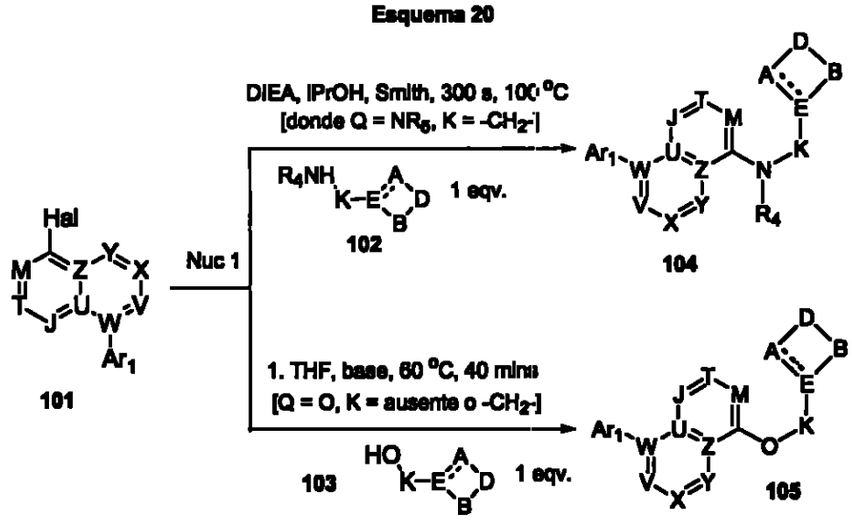


A modo de facilitar el rápido acceso a varios de los compuestos de la invención, puede utilizar opcionalmente la síntesis por microondas (**Esquema 20**). El sintetizador Smith de Personal Chemistry es un instrumento que puede obtenerse comercialmente, destinado al calentamiento de áreas que provee condiciones más seguras y uniformes para realizar las reacciones de sustitución catalizadas con bases representadas en los Esquemas. Las bases utilizadas para

402

tales conversiones (en las que Q = NR_4) incluyen aminas terciarias, tales como trietilamina, base de Hunig (o sea, diisopropil-etilamina), N-metilmorfolina y similares. Alternativamente, un especialista en el arte puede emplear hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos (tales como, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, $LiHCO_3$, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ y similares). En donde Q = N, puede usarse un solvente alcohólico de alquilo inferior inerte (tal como, MeOH, EtOH, I-PrOH, n-BuOH y similares) o en donde Q = O, un solvente etéreo, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares. Los tiempos de reacción para obtener ejemplos típicos, tales como, **104** y **105**, pueden ubicarse en un rango de aproximadamente 300 seg a aproximadamente 3000 seg y cuando se emplean métodos de calentamiento convencionales (en donde Q = O) aproximadamente 20 mins a aproximadamente 48 hs.

Esquema 20



Como se ilustra en **Esquema 21**, se utilizan acoplamientos similares catalizados con metal de transición para obtener moléculas de fórmula general **107-111** (**Esquema 21**) en donde el sustituyente "Ar_1" (Hal = Br, I) del intermediario **106** es modificado para obtener análogos con sustituyentes alquil amino (p.ej., NR_aR_b, en donde R_a y R_b son cada uno en forma independiente H,

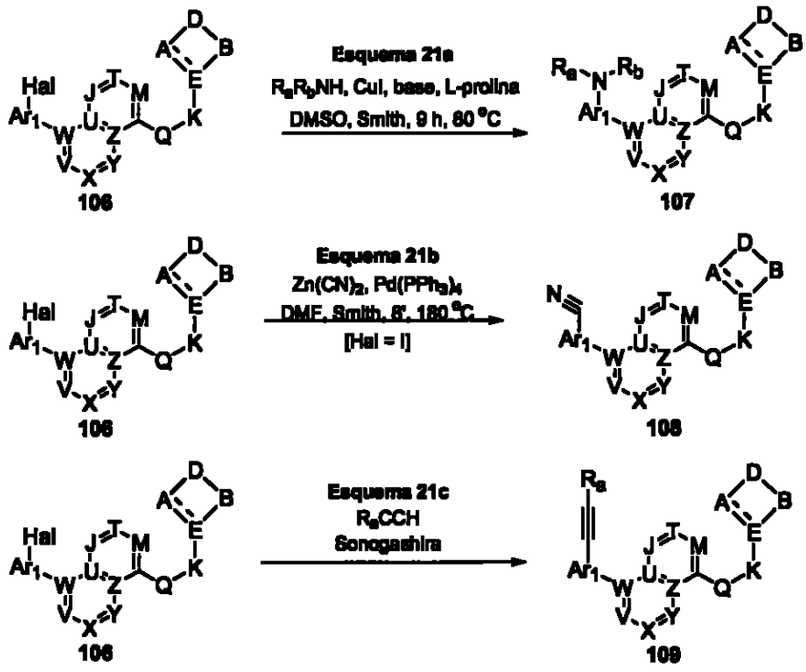
alquilo C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} sustituido, o R_a y R_b junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, como aquíse describe). Alternativamente, el átomo de enlace puede ser oxígeno, utilizando el método catalizado con CuI para la formación de una unión C-O aromática descripta por Buchwald (véase a modo de referencia S. L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976) empleando, por ejemplo, 10 mol % de CuI, 20 mol% de 1,10-fenantrolina, 2 equivalentes de Cs_2CO_3, a 110 °C durante 18 h (**Esquema 21d**), con una sustitución de yodo "Ar_1" en el sustrato. Las transformaciones organometálicas importantes adicionales a partir de intermediarios de halógeno **106** para activar los análogos de la presente invención, incluyen los perfectamente conocidos acoplamientos catalizados con paladio de ácidos arilborónicos adecuadamente sustituidos a través de la "reacción de acoplamiento de Suzuki" para introducir grupos arilo o heteroarilo [Ar_4] (**Esquema 21e**).

El acoplamiento de Suzuki representa un método ampliamente usado para la síntesis de compuestos biarílicos y es aplicado también a escala industrial. Desafortunadamente, esta reacción estuvo limitada durante un largo tiempo al uso de bromuros de arilo, yoduros de arilo o cloruros de arilo con deficiencia de electrones, como materiales de partida. Así no fue posible lograr un abordaje general a los compuestos biarílicos deseados utilizando los cloruros de arilo económicos y de sencillo acceso. En los últimos dos años, de todos modos se desarrollaron varios nuevos protocolos para el acoplamiento de Suzuki con cloruros de arilo. Estos métodos permiten una síntesis eficiente de biarilos, independientemente del patrón de sustitución y las propiedades electrónicas de los materiales de partida. Estos conceptos que fueron desarrollados por los grupos de investigación de Fu, Buchwald, Guram, Beller, así como también Trudell y Nolan son destacados en "Modern methods of the Suzuki cross coupling: the long expected general synthetic routes using aryl chlorides. Groger,

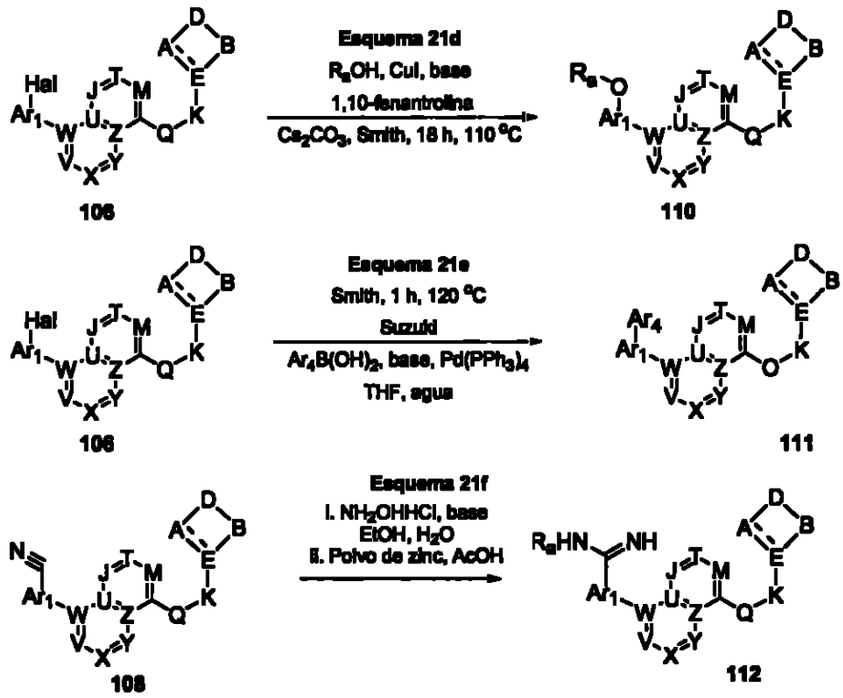
404

Harald, Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim,Alemania) (2000), 342(4), 334-339. Alternativamente, puede introducirse grupos funcionales adicionales utilizando otras transformaciones catalizadas con metal, tal como cianuración utilizando cianuro de zinc(II) en condiciones de irradiación con microondas, para obtener los compuestos de la fórmula general **108** o la bien documentada "reacción de Sonogashira" catalizada con Pd (**Esquema 21c**) para introducir alquinos terminales. Más recientemente, se describió que el acoplamiento de Sonogashira produce rendimientos casi cuantitativos del producto deseado utilizando condiciones de reacción apropiadas en completa ausencia de catalizadores de paladio (a modo de referencia véase "First Examples of Transition-Metal Free Sonogashira-Type Couplings" Leadbeater, Nicholas E.; Marco, Maria; Tominack, Bonnie J, Organic Letters (2003), 5(21), 3919-3922 y también las reacciones de acoplamiento tipo Sonogashira en agua sin metal de transición, Appukkuttan, Prasad; Dehaen, Wim; Van der Eycken, Erik, European Journal of Organic Chemistry (2003), (24), 4713-4716

Esquema 21



405



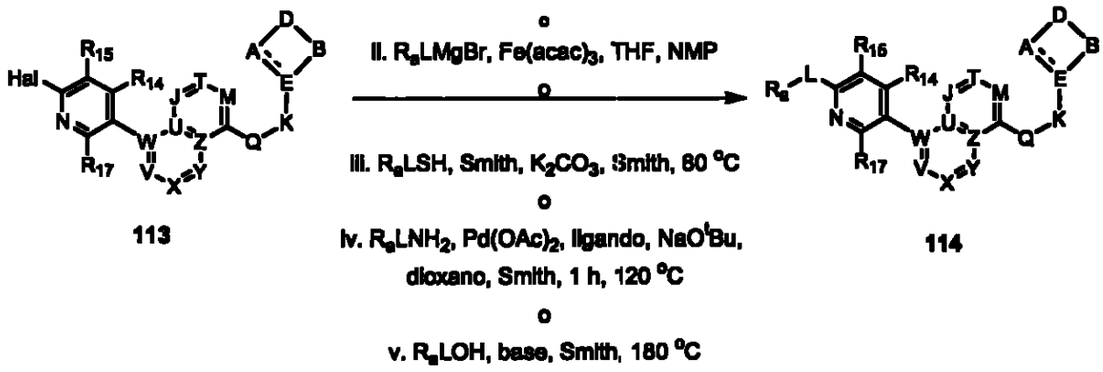
Una forma de realización particular es cuando el grupo Hal en "Ar_1" se ubica en la posición para de un anillo fenilo. En otra forma de realización particular de la invención, el grupo Hal es cloro en la posición 2 de un resto piridilo trisustituido (intermediario **113**). Los métodos de sustitución de este halógeno catalizados con organometales de transición son representados en **Esquema 22.**

Una sustitución particular para los compuestos de la presente invención es en donde D = $NCOOR_c$ en donde R_c es alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-7} y cada uno puede presentar sustituciones adicionales. Los uretanos de este tipo pueden prepararse directamente desde los intermediarios representados en los **Esquemas 20 y 21** cuando D = NH. En determinadas reacciones, el uso de un grupo protector nitrógeno adecuado (tal como, ^{t}Boc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc y similares) puede ser necesario durante la posterior modificación química del núcleo. Puede realizarse la desprotección utilizando reactivos estándares que son familiares para un especialista en el arte (estos pueden incluir TFA, ácido mineral, paladio / gas hidrógeno y similares en un sistema de solvente alcohólico o etéreo

406

seleccionado entre metanol, etanol, *ter*-butanol, THF, 1,4-dioxano y similares). En ocasiones, en donde la molécula deseada contiene dos grupos de protección, puede adoptarse una estrategia de protección ortogonal. La amina secundaria desprotegida (D = NH) puede por lo tanto modificarse en concordancia.

Esquema 22



Los **Esquemas 23, 24 y 25** ilustran tales procesos químicos, en donde puede llevarse a cabo la generación de un carbamato, una urea o una amida utilizando una reacción apropiada en presencia de una base, por ejemplo, una base amina terciaria, tal como TEA, DIEA y sirnilares, en un sistema de solvente inerte.

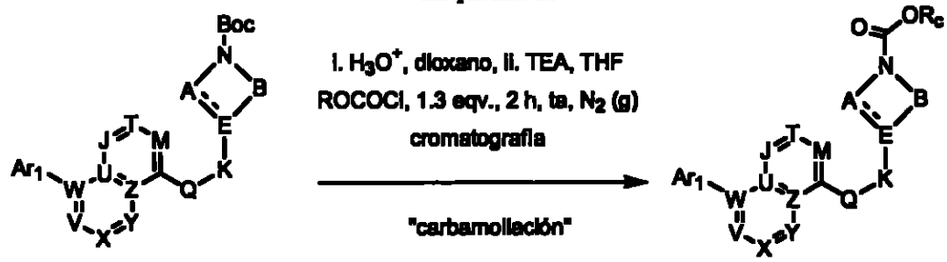
Como se ilustra en **Esquema 23**, puede obtenerse uretano **116** mediante una reacción de uretano utilizando R_cOCO-haluro (en donde R_a es como se describe *supra* y el haluro es cloro, bromo, o yodo, particularmente útil es cloro) en un solvente inerte con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como, *N*,*N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina

410

407

aromática (tal como, piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares), o solventes polares (tales como, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares). La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20°C a 120°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

Esquema 23



115 **116**

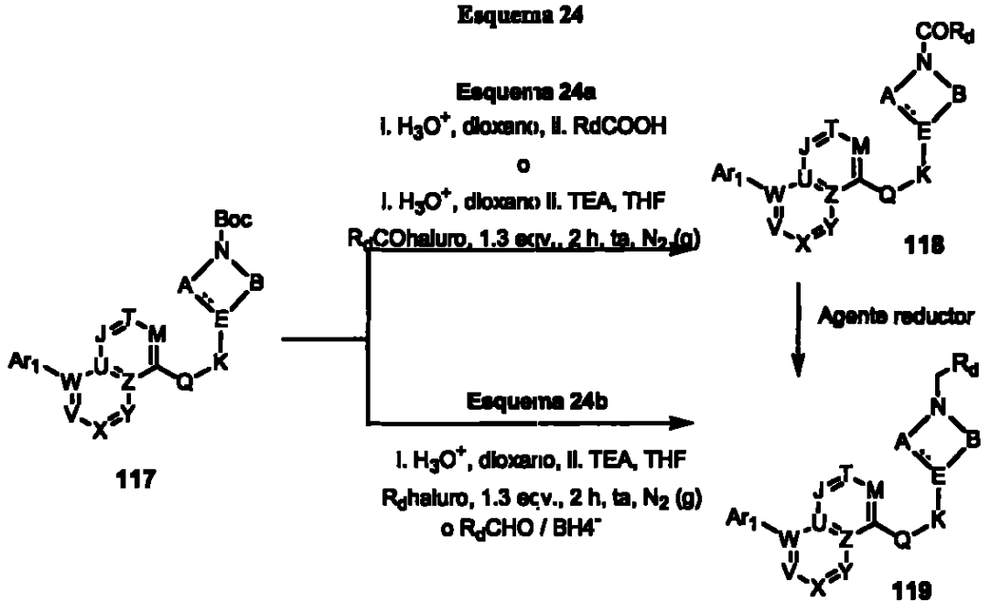
Como se muestra en **Esquema 24**, el intermediario amina obtenido a partir de la desprotección ácida de **117** puede ser funcionalizado a amidas representadas mediante el compuesto **118**. En primer lugar se produce la reacción del carbamato **117** con HCl 4N en dioxano o alternativamente TFA en diclorometano y luego se hace reaccionar con un ácido carboxílico (R_dCO_2H, donde como se utilizó en **Esquema 24**, R_d es Ar_2, o un alquilen-C_{1-6}-Ar_2; $Ar_{2/3}$ puede estar sustituido o no sustituido y tiene el mismo significado que el aquí descripto) con un agente de condensación deshidratante en un solvente inerte con o sin una base para obtener la amida **118** de la presente invención. El agente de condensación deshidratante incluye diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC•HCl), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio (PyBroP), hexafluorofosfato de benzotriazoloiloxitris

444

408

(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzo triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), o 1-ciclohexil-3-metilpoliestiren-carbodiimida. La base incluye una amina terciaria (tal como, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes nitrílicos (tales como, acetonitrilo y similares), solventes amídicos (*N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares) y mezclas de los mismos. Opcionalmente puede usarse 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), HOBT-6-carboxaamidometil poliestireno, o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) como agentede reacción. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 50 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 40 °C.

Esquema 24



Alternativamente, las amidas **118** de la presente invención pueden obtenerse mediante una reacción de amidación utilizando un haluro de ácido (tal como, R_dCOCl) y una base en un solvente inerte. La base incluye un carbonato de

442

409

metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como, *N*,*N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes amídicos (tales como, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*,*N*-dimetilformamida y similares), solventes aromáticos (benceno, tolueno, piridina y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 50 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 40 °C.

Como se ilustra en **Esquema 24**, la amida **118** puede hacerse reaccionar con un agente reductor en un solvente inerte para obtener la amina **119** de la presente invención. El agente reductor incluye hidruros de aluminio y metal alcalino (tales como, hidruro de litio y aluminio, y similares), borohidruros de metal alcalino (tales como, borohidruro de litio, y similares), hidruros de trialcoxialuminio y metal alcalino (tales como, hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio, y similares), hidruros de dialquilaluminio (tales como, hidruro de di-isobutilaluminio, y similares), boro, dialquilboranos (tales como, di-isoamil borano, y similares), hidruros trialquilborónicos de metal alcalino (tales como, hidruro trietilborónico de litio, y similares). El solvente inerte incluye solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, tolueno y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -78 °C a 200 °C, de preferencia aproximadamente 50 °C a 120 °C.

413

410

Alternativamente, las aminas **119** de la presente invención pueden obtenerse mediante una reacción de aminación reductiva utilizando el intermediario de amina secundaria desprotegido con un ácido, con un aldehído (R_dCHO) y un agente reductor en un solvente inerte con o sin un ácido. El agente reductor incluye triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, complejo borano-piridina y similares. El solvente inerte incluye solventes alcohólicos de alquilos inferiores (tales como, metanol, etanol y similares), solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares) y mezclas de los mismos. El ácido incluye un ácido inorgánico (tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares) o un ácido orgánico (tal como, ácido acético y similares). La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 120 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 100 °C. Adicionalmente, esta reacción puede opcionalmente llevarse a cabo en condiciones de microondas.

De un modo alternativo, el producto amina intermediario de la desprotección ácida de **117** puede alquilarse directamente con un agente de alquilación, tal como R_d-haluro (en donde R_d es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o alquil C_{1-6}-Ar sustituido o no sustituido y el haluro es cloro, bromo y yodo), en presencia de una base y en un solvente inerte para obtener la amina **119**. La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un hidruro de metal alcalino (tal como, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares), un alcóxido de metal alcalino (tal como, ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de sodio y similares); alquil-litios (tales como, *ter*-butil litio, *n*-butil litio y similares). Los solventes inertes incluyen, solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos

411

(tales como, benceno, tolueno y similares), solventes amídicos (tales como, *N,N*-dimetilformamida y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 120 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 100 °C.

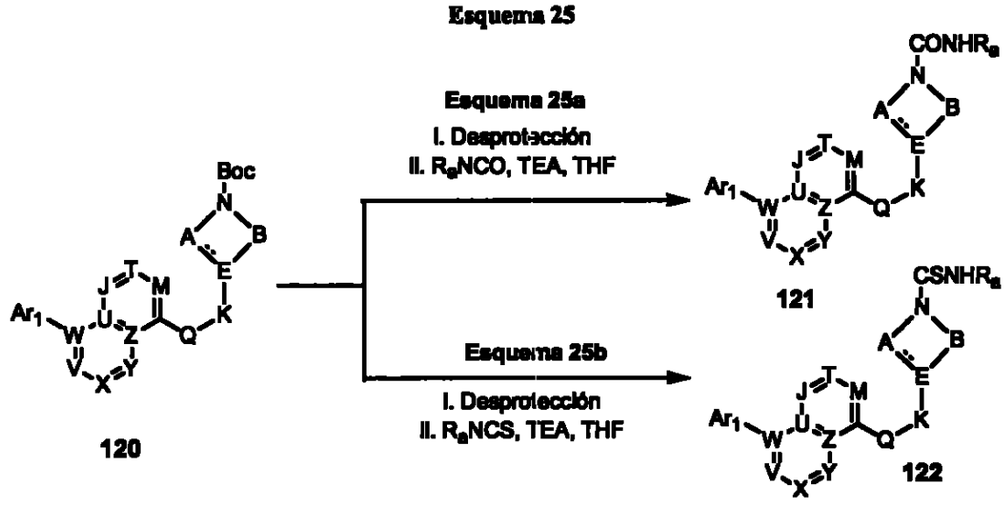
Asimismo se muestra en **Esquema 24** la preparación de compuestos adicionales de la invención a través de la alquilación de nitrógeno de las ureas representadas mediante **118** con un alquil-haluro (en donde el haluro es cloro, bromo y yodo) en presencia de una base en un solvente inerte para obtener urea disustituida. La base incluye un hidruro de metal alcalino (tal como, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares), alcóxido de metal alcalino (tal como, *ter*-butóxido de potasio, *ter*-butóxido de sodio y similares); alquil litios (tales como, *ter*-butil litio, *n*-butil litio y similares). Los solventes inertes incluyen, solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares), solventes amídicos (tales como, *N,N*-dimetilformamida y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 120 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 100 °C.

Además, como se ilustra en **Esquema 25**, la urea **121** puede obtenerse a partir de la desprotección del intermediario común **120** y permitiendo la reacción de la amina (p.ej., D = NH) con una cantidad de isocianatos (R_aNCO, en donde R_a tiene el mismo significado que el aquí descripto) en un solvente inerte con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, bicarbonato de sodio , bicarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol y

412

similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares), o solventes polares (tales como, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares). La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 120 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 100 °C.

Esquema 25



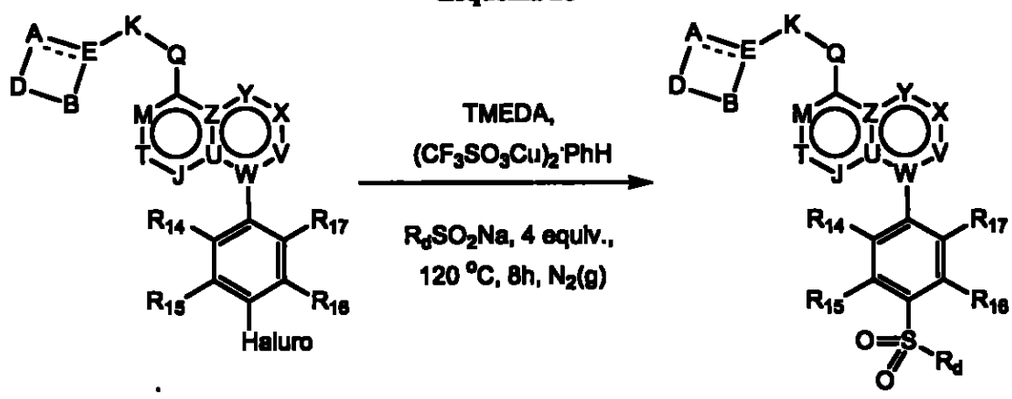
Además, como se ilustra en **Esquema 25b**, la tiourea **122** puede obtenerse a partir de la desprotección del intermediario común **120** y permitiendo la reacción de la amina (p.ej., D = NH) con una cantidad de tioisocianatos (R_aNCS, en donde R_a tiene el mismo significado que el aquí descripto) en un solvente inerte con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como, *N,N*-diisopropiletilamina,

446

413

trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares), o solventes polares (tales como, *N*,*N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares). La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 120 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 100 °C.

Esquema 26



El **Esquema 26** ilustra la síntesis de para-alquil sulfonas (**124**) de la presente invención, en donde R_{10}-R_{13} tiene el mismo significado que el aquí descripto, donde W = un heterociclo seleccionado de la **Tabla 6 [H1-H116]**. Los métodos habituales para preparar estas sulfonas incluyen la oxidación de sulfuros o la sulfonilación de arenos utilizando haluros de aril sulfonilo o ácidos aril sulfónicos en presencia de un catalizador ácido fuerte (véase, como referencia general: the Organic Chemistry of Sulfur; Oae S., Ed.; Plenum Press: New York, 1977). La transformación óptima al areno **124** se llevó a cabo con calentamiento, en donde Hal es de preferencia yodo utilizando 5 moles % de $(CuOTf)_2$·PhH y 10 moles % de N,N'-dimetiletilenediamina en DMSO mediante el método de Wang et al (véase a modo de referencia Wang Z.; Baskin J. M., Org. Lett., 2002, 4, 25,

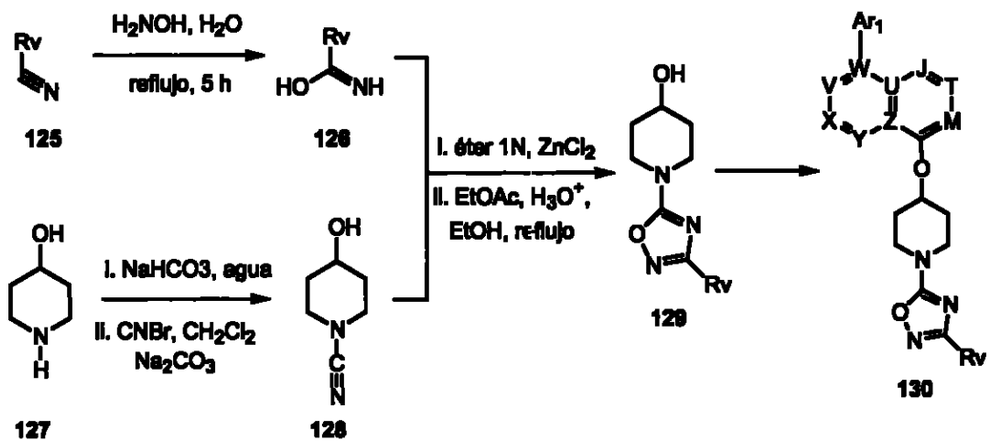
417

414

4423–4425). En algunas formas de realización, R_{10} y R_{13} son cada uno en forma independiente H, halógeno, o alquilo C_{1-6}; R_{11} y R_{12} son ambos H; Hal = Br, I.

La síntesis de la variante 3,5-oxadiazol es representada en **Esquema 27**. Mediante cloruro de zinc(II) se catalizó el acoplamiento de la amidoxima **126** con 4-hidroxipiperidina, el derivado **128** de CNBr produjo el elemento de construcción **129** luego del tratamiento ácido, que se utilizó subsecuentemente en secuencias de reacción representadas como se ilustra en **Esquemas 1 & 20.**

Esquema 27



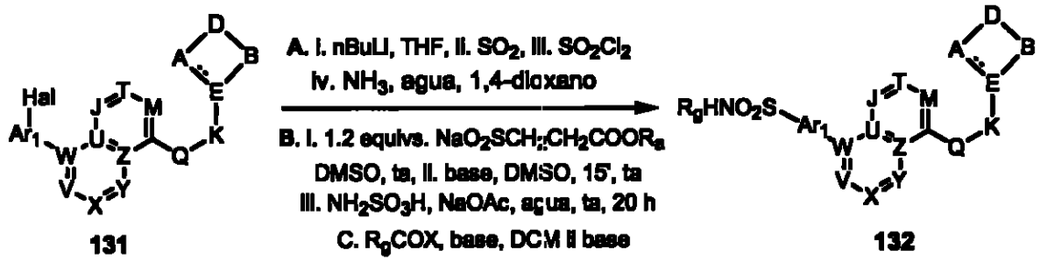
En una realización preferida de la presente invención puede introducirse un grupo sulfonamida en la posición Ar meta o para. Esto puede llevarse a cabo mediante distintas manipulaciones de síntesis sencillas de varios pasos, incluyendo la reacción de amoníaco con cloruros de sulfonilo (**Esquema 28A**) o alternativamente pueden obtenerse las sulfonamidas por reacción de sales de ácido sulfínico con una fuente electrofílica de nitrógeno, tal como ácido hidroxilamino-O-sulfónico o bis-(2,2,2-tricloroetil)-azodicarboxilato. De preferencia puede utilizarse 3-metoxi-3-oxapropan-1-sulfinato como donador de restos sulfinato mediante una sencilla alquilación y eliminarse consecuentemente mediante una reacción de eliminación beta. La reacción del sulfinato resultante

418

415

con una fuente de nitrógeno electrofílica provee el análogo de sulfonamida primaria de la presente invención. Tales intermediarios pueden opcionalmente ser modificados posteriormente en amidas, tales como aquellas representadas mediante la fórmula general **132**. Las acilsulfonamidas de este tipo pueden obtenerse mediante una reacción de amidación utilizando un haluro de ácido o un anhídrido (tal como, R_9COCl o $(R_9CO)_2O$) y una base en un solvente inerte (**Esquema 28C**). La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un bicarbonato de metal alcalino (tal como, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como, *N*,*N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes amídicos (tales como, *N*,*N*-dimetilacetamida, *N*,*N*-dimetilformamida y similares), solventes aromáticos (benceno, tolueno, piridina y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción se ubica en un rango desde aproximadamente -20 °C a 50 °C, de preferencia aproximadamente 0 °C a 40 °C.

Esquema 28



131 **132**

Durante la síntesis de algunos de los compuestos de la invención pueden requerirse grupos protectores para diversos grupos funcionales. De modo

449

416

concordante, los grupos protectores representativos que son adecuados para una amplia variedad de transformaciones de síntesis, son expuestos en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad a modo de referencia.

La presente invención asimismo incluye diastereómeros, así como isómeros ópticos, es decir, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que se producen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de Fórmula (I). La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se lleva a cabo mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los entendidos en el arte.

Los compuestos aquí descriptos pueden ser asimétricos (es decir, que presentan uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, salvo indicación en contrario. Los compuestos de la presente invención que incluyen átomos de carbono asimétricamente sustituidos, pueden ser aislados en formas racémicas u ópticamente activas. Los métodos para la preparación de formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en el arte, tal como mediante la resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectivas. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, grupos cicloalquilo disustituidos (p.ej., 1,4-ciclohexilo) y similares en los compuestos aquí descriptos, y todos aquellos isómeros estables son contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

420

417

INDICACIONES y MÉTODOS DE PROFILAXIS y/o TRATAMIENTO

Además de los anteriores usos beneficiosos de los compuestos de la presente invención aquí revelados, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de otras enfermedades. Sin constituir limitación alguna, éstas incluyen las siguientes.

Las patologías más importantes en diabetes Tipo II son el deteriororo de la señalización de insulina en sus tejidos blanco ("resistencia a la insulina") y la insuficiencia en las células productoras de insulina del páncreas para secretar un grado adecuado de insulina en respuesta a una señal hiperglucémica. Las terapias usuales para el tratamiento de esta última incluyen los inhibidores del canal de potasio sensible a ATP de las células-β para disparar la liberación de depósitos endógenos de insulina o la administración de insulina exógena. Ninguno de ellos asegura una exacta normalización de los niveles de glucemia y ambos implican el riesgo de inducir hipoglucemia. Debido a ello existe un intenso interés en el desarrollo de medicamentos que desarrollan una acción dependiente de la glucosa, p.ej. potenciadores de la señal de glucosa. Los sistemas de señalización fisiológica que funcionan de este modo están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través de su receptor afín acoplado con la proteína G para estimular la producción de AMPc en células-β pancreáticas. El AMPc aumentado parece no resultar en la estimulación de la liberación de insulina durante el ayuno o el estadio preprandial. De todos modos, una serie de blancos bioquímicos de la señalización de AMPc, incluyendo el canal de potasio sensible a ATP, canales de potasio sensibles al voltaje y la maquinaria exocitótica, son modificados de modo tal que la respuesta de secreción de insulina a un estímulo de glucosa postprandial es aumentada en forma notoria. En forma concordante, los agonistas de nuevos GPCRs de células-β , incluyendo **RUP3**, de funcionamiento similar, también estimularían la liberación

424

418

de insulina endógena y en consecuencia promueven la normoglucemia en diabetes tipo II.

También está establecido que el aumento de AMPc, por ejemplo como resultado de una estimulación de GLP1, promueve la proliferación de células β, inhibe la muerte de células β y así aumenta la masa del islote. Se espera que este efecto positivo sobre la masa de células β sea beneficioso en la diabetes Tipo II, en donde se produce insuficiente insulina y en la diabetes Tipo I, en donde las células β son destruidas por una respuesta autoinmune inadecuada.

Algunos GPCRs de células β, incluyendo RUP3, también están presentes en el hipotálamo, en donde modulan el hambre, la saciedad, la menor ingesta de alimentos, el control y la reducción de peso y el gasto de energía. Por lo tanto, dada su función dentro del circuito del hipotálamo, los agonistas o agonistas inversos de estos receptores mitigan el hambre, promueven la saciedad y por lo tanto modulan el peso.

También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa sobre otros sistemas fisiológicos. Así, frecuentemente se produce un desarrollo paralelo de múltiples estadios de enfermedad (es decir, diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedades cardiovasculares en el "Síndrome X") o enfermedades secundarias que claramente se producen a causa de la diabetes (por ej., enfermedad renal, neuropatía periférica). Así, se espera que un tratamiento efectivo de la condición de diabetes redundará en beneficio de tales estadios de enfermedad interconectados.

En algunas formas de realización de la presente invención el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes tipo 1 idiopática (Tipo 1b), diabetes latente autoinmune

422

419

en adultos (LADA), diabetes tipo 2 infanto-juvenil (EOD), diabetes atípica juvenil (YOAD), diabetes de comienzo tardío en jóvenes (MODY), diabetes relacionada con malnutrición, diabetes gestacional, enfermedades cardíacas coronarias, accidente cerebrovascular isquémico, restenosis luego de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto del miocardio (es decir, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia post-prandial, condiciones de disminución de la tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de disminución de la glucosa plasmática preprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos transientes, accidente cerebrovascular, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, disminución del metabolismo de la glucosa, condiciones de disminución de la tolerancia a la glucosa, condiciones de disminución de la glucosa plasmática preprandial, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejidos conectivos, ulceraciones de pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y disminución de la elasticidad vascular.

Un aspecto de la presente invención incluye métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el aquí descripto o una composición farmacéutica del mismo. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II,

423

420

tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención incluye métodos para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención incluye métodos para inducir saciedad en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención incluye métodos para controlar o reducir el aumento de peso de un individuo que comprende administrar al

421

individuo con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen métodos, en donde el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención incluye métodos para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención o con una composición farmacéutica del mismo. En algunas formas de realización, el compuesto es un agonista. En algunas formas de realización, el compuesto es un agonista inverso. En algunas formas de realización, el compuesto es un antagonista. En algunas formas de realización, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo y las complicaciones del mismo. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es

425

hiperlipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas formas de realización, el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención, en donde la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingesta de alimentos en el individuo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular el receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en el individuo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas

423

formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular el receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso en el individuo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto como el aquí descripto, para producir un medicamento para usarlo en un tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto como el aquí descripto, para producir un medicamento para usarlo en la disminución de la ingesta de alimentos de un individuo. En algunas formas de realización, el

427

424

individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realizació:., el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto como el aquí descripto, para producir un medicamento para usarlo para producir saciedad en el individuo. En algunas formas de realización, el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto como el aquí descripto, para producir un medicamento para usarlo para controlar o reducir el aumento de peso en un individuo. En algunas formas de realización, el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el

425

ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el ser humano presenta un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto, como el aquí descripto, para usarlo en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante una terapia.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto, como el aquí descripto, para usarlo en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del organismo humano o animal mediante una terapia.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto, como el aquí descripto, para usarlo en un método de reducción de la ingesta de alimentos del organismo humano o animal mediante una terapia.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto, como el aquí descripto, para usarlo en un método para inducir saciedad en el organismo humano o animal mediante una terapia.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto, como el aquí descripto, para usarlo en un método para controlar o reducir el aumento de peso del organismo humano o animal mediante una terapia.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICAS

Otro aspecto de la presente invención pertenece a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico. Algunas formas de realización de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para preparar una composición farmacéutica que incluye el mezclado de al menos

429

426

un compuesto de acuerdo a cualquiera de las formas de realización de los compuestos aquí revelados y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, típicamente al mezclar de modo uniforme el/los principio/s activo/s con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, en caso necesario, brindando a la mezcla resultante la forma deseada.

Los excipientes convencionales, tal como agentes aglutinantes, diluyentes, agentes de humectación aceptables, lubricantes para comprimidos y desintegrantes pueden usarse en comprimidos y cápsulas para la administración por vía oral. Las preparaciones líquidas para la administración por vía oral pueden ser en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones para administración oral pueden ser en forma de polvo seco que puede ser reconstituido previo al uso con agua u otro vehículo líquido adecuado. Los agentes auxiliares adicionales, tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceitescomestibles), conservantes y saborizantes y colorantes pueden agregarse a las preparaciones líquidas. Las formas de presentación parenterales pueden prepararse mediante la disolución del compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y la esterilización por filtrado de la solución previamente al envasado y sellado en un vial o una ampolla adecuados. Estos son sólo algunos ejemplos de la cantidad de métodos apropiados perfectamente conocidos en el arte para preparar distintas formas de presentación.

Un compuesto de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas aplicando técnicas bien conocidas por los especialistas en el arte. Los vehículos adecuados para uso farmacéutico diferentes a los aquí mencionados son conocidos en el arte, por ejemplo, véase

430

427

Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.).

Dado que es posible que un compuesto de la invención para ser usado en la profilaxis o para un tratamiento, puede administrarse en forma alternativa como un producto químico en bruto o puro, es preferible presentar el compuesto o el principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprende además un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

La invención así provee además las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal aceptable para uso farmacéutico o un derivado de los mismos junto con uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico de los mismos y/o componentes para profilaxis. El/los vehículo/s deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás componentes de la formulación y que no sean nocivos para los individuos que los reciben.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas aceptables para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, sub-cutánea y endovenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación, insuflado o utilizando un parche transdérmico. Los parches transdérmicos liberan un medicamento en cantidad controlada mediante la presentación del fármaco para la absorción de un modo eficiente con un mínimo de degradación del medicamento. Habitualmente, los parches transdérmicos comprenden una capa posterior impermeable, un adhesivo para adherir mediante una simple presión y una capa de protección removionable con una cubierta para la liberación. Un especialista en el arte ha de entender y apreciar las técnicas apropiadas para producir un parche transdérmico eficaz deseado basado en las necesidades del entendido.

434

428

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, un vehículo o diluyente convencional pueden entonces ser llevados a la forma de las formulaciones farmacéuticas y unidades de dosificación de las mismas y de tal modo pueden usarse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con el mismo, todos para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo aplicación subcutánea). Por consiguiente, tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden comprender componentes convencionales en proporciones convencionales, con o sin principios activos adicionales y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del principio activo conforme al rango deseado de dosis diaria a administrarse.

Para la administración por vía oral, la composición farmacéutica puede ser en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o líquido. La composición farmacéutica preferentemente se prepara como unidad de dosis que contiene una cantidad específica del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosis son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con agentes auxiliares convencionales, tales como, lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con ligantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidones de maíz o gelatinas; con desintegrantes, tales como, almidón de maíz, almidón de papa o carboximetil-celulosa de sodio; y con lubricantes, tales como, talco o estearato de magnesio. El principio activo también puede ser administrado en forma inyectable como una composición, en donde, por ejemplo, pueden usarse solución salina, dextrosa o agua como vehículo aceptable para uso farmacéutico.

432

429

Los compuestos de la presente invención o un solvato o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, pueden usarse como principio activo en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor RUP3. El término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y puede significar un componente de una composición farmacéutica que brinda el efecto farmacológico primario, como opuesto a un "principio no activo" que generalmente se definiría como sin beneficio farmacológico.

Al utilizar los compuestos de la presente invención, las dosis pueden variar en un amplio rango y como es costumbre y conocido por el médico, debe adaptarse a las condiciones individuales en cada caso específico. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la severidad de la patología a ser tratada, de la condición del paciente, del compuesto empleado, o de si se trata o se intenta una profilaxis de un estado de enfermedad aguda o crónica, o de si otros principios activos son administrados adicionalmente a los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin ser limitativas, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0.001 a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg, 0,001 a aproximadamente 500 mg, 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Pueden administrarse múltiples dosis durante el día, especialmente cuando parecen necesarias cantidades relativamente elevadas, por ejemplo 2, 3 o 4, dosis. Dependiendo de cada individuo y si el médico o el que está a cargo del paciente lo consideran adecuado, puede ser necesario elevar o disminuir las dosis.

La cantidad de principio activo o una sal activa o un derivado de la misma requeridos para usar en el tratamiento variará no solamente debido a la sal

430

particular seleccionada, sino también a la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada y la edad y condición del paciente; y en última instancia dependerá del criterio del médico clínico. En general, un especialista en el arte entiende de qué modo extrapolar los datos obtenidos *in vivo* de un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. Típicamente, los modelos animales incluyen, pero sin constituir limitación alguna, los modelos de diabetes en roedores, como el descripto en el Ejemplo 5, *infra* (así como otros modelos animales conocidos en el arte, tal como aquellos informados por Reed y Scribner en Diabetes, Obesity and Metabolism, 1, 1999, 75-86). En ciertas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del animal en el respectivo modelo en comparación con otro, tal como un mamífero, de preferencia un ser humano. De todos modos, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no se basan simplemente en el peso, sino que incorporan una cantidad de factores. Los factores representativos incluyen, pero sin ser limitativos, el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas, tal como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de liberación del fármaco, o si se trata un estado de enfermedad aguda o crónica, o que otros principios activos son administrados adicionalmente a los compuestos de Fórmula (I) y como parte de una combinación de medicamentos. El régimen de dosificación para tratar una condición patológica con los compuestos y/o composiciones de esta invención es determinado de acuerdo a una cantidad de factores como los indicados anteriormente. Así, el régimen final de dosificación variará en un amplio rango y por consiguiente puede ser diferente al régimen de dosificación preferido y, un especialista en el arte reconocerá que puede evaluarse las dosis y el régimen de dosificación distintos

434

431

de los rangos usuales y, en donde sea apropiado, pueden usarse en los métodos de la invención.

La dosis deseada puede convenientemente presentarse en una dosis única o en dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis puede dividirse en sí misma, es decir, en una cantidad de administraciones espaciadas a discreción. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando parece apropiado administrar cantidades relativamente elevadas, en varias administraciones parciales, por ejemplo en 2, 3 o 4. Si resulta adecuado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario modificar en más o menos la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una gran variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Será obvio a aquel especialista en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como principio activo, un compuesto de la invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la elección de un vehículo aceptable para uso farmacéutico puede ser un sólido, un líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o material para encapsular.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el principio activo finamentedividido.

432

432

En comprimidos, el principio activo es mezclado con el vehículo que tiene la necesaria capacidad de aglutinación en proporciones adecuadas y es compactado en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos puede contener diversos porcentajes de cantidades del principio activo. Una cantidad representativa en un polvo o en un comprimido puede contener desde 0,5 a aproximadamente 90 % del principio activo; de todos modos, será de conocimiento del entendido cuando sean necesarias cantidades que excedan estos rangos. Los vehículos adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto defusión, manteca de cacao y similares. En el término "preparación" se desea incluir la formulación del principio activo con material de encapsulado como vehículo, proveyendo una cápsula, en la que el principio activo, con o sin vehículos, es rodeada por un vehículo, que así está asociada con el mismo. Del mismo modo se incluyen sellos y comprimidos de disolución oral. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y comprimidos de disolución oral pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración por vía oral.

Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto defusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el principio activo es dispersado en forma homogénea en la misma, como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y luego se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles conteniendo adicionalmente al principio activo tales vehículos que son conocidos como adecuados en el arte.

436

433

Las preparaciones de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables acuosas u oleosas estériles pueden formularse de acuerdo al arte conocido empleando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se incluye agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o un medio de suspensión. A este fin puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos. Adicionalmente, los ácidos grasos, tal como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden así formularse para la administración parenteral (es decir, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prellenadas, infusiones de bajo volumen o en contenedores multidosis con un conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes de dispersión. Alternativamente, el principio activo puede ser en polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización

437

434

a partir de una solución, para reconstituir previo al uso con un vehículo adecuado, por ej., con agua estéril libre de pirógenos.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse mediante la disolución o suspensión del principio activo en agua y el agregado de colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según lo deseado.

Las suspensiones adecuadas para uso oral pueden prepararse mediante la dispersión del principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión bien conocidos en el arte.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que deben convertirse un breve lapso antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración por vía oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener adicionalmente al principio activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, buffers, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica en la epidermis, los compuestos de acuerdo a la invención pueden formularse como ungüentos, cremas o lociones, o como parches transdérmicos.

435

Los ünguentos y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o de formación de gel adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y en general también incluirán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para disolución oral que comprenden agente activo en una base saborizada, comúnmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que comprenden el componente activo en una base inerte tales como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprende el componente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal a través de medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o aspersión. Las formulaciones se pueden proveer en forma de dosis única o múltiple. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede lograr mediante la administración al paciente de un volumen adecuado, predeterminado de una solución o suspensión. En el caso de una aspersión, esto se puede lograr, por ejemplo, mediante una bomba de aspersión atomizadora dosificadora.

También se puede lograr la administración al tracto respiratorio por medio de una formulación en aerosol en la cual el componente activo se provee un envase presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o mediante inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio del uso de una aspersión, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un dispositivo de inhalación, un inhalador medido o un inhalador de polvo seco.

439

436

Las formas farmacéuticas para la administración de compuestos de Fórmula (I) como un aerosol, se pueden preparar mediante procesos conocidos para una persona con experiencia en el arte. Por ejemplo, para su preparación, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos de Fórmula (I) en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas por medio del uso de aditivos comunes, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, mejoradores de absorción para incrementar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si corresponde, propelentes comunes, que por ejemplo, incluyen dióxido de carbono CFC, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosificación del fármaco se puede controlar mediante la provisión de una válvula de medición.

En las formulaciones que se pretende administrar al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto en general poseerá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, en el orden de 10 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener a través de medios conocidos en el arte, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, se pueden emplear las formulaciones adaptadas para proveer una liberación controlada del componente activo.

De manera alternativa, los componentes activos se pueden proveer en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo del polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o

440

437

cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases de ampollas cuyo polvo se puede administrar a través de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas con preferencia se encuentran en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosificaciones unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades apropiadas de preparación tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o comprimidos de disolución oral, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estas en forma envasada.

Las composiciones preferidas son los comprimidos o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir de manera opcional como sales aceptables para uso farmacéutico que incluyen sales de adición ácidas aceptables para uso farmacéutico preparadas de ácidos no tóxicos aceptables para uso farmacéutico, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etensulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, sucínico, sulfírico, tartárico, oxálico, p-toluensulfónico y similares, tales como aquellas sales aceptables para uso farmacéutico enumeradas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); que se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

Las sales ácidas de adición se pueden obtener como los productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre se puede disolver en

444

438

un solvente adecuado que contiene el ácido adecuado y la sal que se aisló mediante la evaporación del solvente o separando la sal y el solvente de cualquier otra manera. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes de peso molecular estándar bajo empleando métodos conocidos para los expertos en el arte.

Los compuestos de la presente invención se pueden transformar en "pro-fármacos". El término "pro-fármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en el arte y cuando se administran a un individuo, estos grupos sufren una biotransformación para dar el compuesto progenitor. Por consiguiente, los pro-fármacos pueden ser considerados como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados empleados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque "pro-fármaco" se emplea para facilitar la absorción oral. Se provee una discusión detallada en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas a la presente en su totalidad a modo de referencia.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos que se revelan en la presente, junto con al menos un agente farmacéutico conocido según se describe en la presente y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En algunas realizaciones los agentes farmacéuticos se seleccionan del grupo conformado por: secreción de apolipoproteína-B / inhibidores de proteína

442

439

de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas MCR-4, agonistas de colescistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos de receptores de hormonas estimuladoras de melanocitos, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides [por ejemplo, SR141716: *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de hormonas que concentran melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como, tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorécticos (tales como un antagonista de bombesina), antagonistas del Neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, agonistas o antagonistas de los receptores de glucocorticoides, antagonistas de receptores de orexina, antagonistas de proteínas de unión de urocortina, agonistas de receptores de péptido 1 similar a glucagon, factores neutrotróficos ciliares (tales como Axokine™), proteínas humanas relacionadas con agutí- (AGRP), antagonistas de receptores de ghrelina, antagonistas del receptor 3 de histamina, antagonistas de receptores de neuromedina U, agentes anorécticos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y los similares), supresores del apetito (por ejemplo, bupropión) y similares. En otras realizaciones, el agente farmacéutico se selecciona del grupo conformado por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y pseudoefedrina.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos se seleccionan del grupo conformado por: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de insulina, inhibidores de reductasa de

443

440

HMG-CoA, fármacos que reducen el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes anti-plaquetas (por ejemplo, aspirina y antagonistas de receptores de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II y adiponectina.

Se observa que cuando se emplean los moduladores del receptor **RUP3** como componentes activos en una composición farmacéutica, no se pretende usar estos solamente en seres humano, sino también en mamíferos que no son seres humanos. En realidad, avances recientes en el área del cuidado de la salud animal ordenan que se debe considerar el uso de agentes activos, tales como moduladores del receptor **RUP3**, para el tratamiento de la obesidad en animales domésticos(por ej., perros y gatos), y moduladores de receptores de **RUP3** en otros animales domésticos donde no hay evidencia de enfermedades o trastornos (por ejemplo, animales de consumo tales como vacas, pollos, pescado, etc.). Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica entienden fácilmente la utilidad de dichos compuestos en tales contextos.

TERAPIA DE COMBINACIÓN - PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

En el contexto de la presente invención, un compuesto según se describe en la presente o una composición farmacéutica del mismo se puede emplear para modular la actividad de las enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por el receptor **RUP3**, según se describe en la presente. Los ejemplos de modulación de la actividad de las enfermedades mediadas por el receptor **RUP3** incluyen la profilaxis o tratamiento de trastornos metabólicos relacionados tales como, pero sin que se limiten a los mismos, diabetes de tipo I, diabetes del tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia,

441

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de modulación de la actividad de enfermedades mediadas por el receptor RUP3 incluyen la profilaxis o tratamiento de la obesidad y/o sobrepeso mediante la reducción de la ingestión de alimento, induciendo la saciedad (es decir, la sensación de saciedad), controlando el aumento de peso, disminuyendo el peso corporal y/o afectando el metabolismo de manera que el receptor pierda peso y/o mantenga el peso.

Así como los compuestos de la invención se pueden administrar como un agente farmacéutico único (es decir, monoterapia), también se pueden emplear en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia de combinación) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones/trastornos que se describen en la presente. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de profilaxis y/o tratamiento de una trastorno relacionado con el metabolismo o un trastorno relacionado con el peso, tal como la obesidad, que comprende administrar a un individuo que necesita profilaxis y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, por ejemplo Fórmula (I), en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales según se describe en la presente.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la proteína (apo-B/MTP) de transferencia de triglicéridos microsomales / secreción de apolipoproteína-B, agonistas MCR-4, agonistas de colescistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores adrenérgicos β3, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos de receptores de hormonas estimulantes de melanocitos, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides [por ejemplo,

445

442

SR141716: N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de hormonas que concentran melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorécticos (tal como un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagon, factores neutrotróficos ciliares (tales como Axokine™ que se puede obtener de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas humanas relacionadas con el agutí (AGRP), antagonistas de receptores de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de los receptores 3 de histamina , agonistas de receptores de neuromedina U, agentes anorécticos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores de apetito (por ejemplo, bupropión).

Otros agentes anti obesidad, incluyendo los agentes expuestos *infra*, son conocidos, o serán evidentes, rápidamente a la luz de la presente invención para un experto en el arte.

En algunas realizaciones, los agentes anti-obesidad se seleccionan del grupo conformado por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y pseudo-efecrina. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran de manera conjunta con ejercicios y/o una dieta sensible.

Se entenderá que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes anti-obesidad, agentes anorécticos, supresores del apetito y agentes relacionados no se limitan a

446

443

aquellos enumerados anteriormente, sino que comprende en principio cualquier combinación con un agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento del individuos con sobrepeso y obesos.

Otros agentes farmacéuticos adecuados, aparte de los agentes anti-obesidad, que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyen agentes útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo y/o enfermedades concomitantes de los mismos. Por ejemplo, pero sin limitaciones, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes del tipo I, diabetes del tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, retinopatía, nefropatía y neuropatía. La profilaxis o tratamiento de una o más de las enfermedades que se mencionan en la presente comprenden el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en el arte, que pertenecen a las clases de fármacos que hacen referencia a los siguientes, pero sin limitase a los mismos: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de insulina, inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, fármacos para reducir el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetas (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, adiponectina y similares. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se puede emplear un compuesto de la presente invención en combinación con un agente o agentes farmacéuticos que pertenezcan a uno o más tipos de fármacos mencionados en la presente.

447

444

Se entenderá que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no se limita a aquellos que se enumeran en la presente, *supra* o *infra*, sino que en principio incluye cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que están relacionados con los trastornos relacionados con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen métodos de profilaxis o de tratamiento de una enfermedad, trastorno, afección o complicación de las mismas según se describe en la presente, que comprende administrar a un individuo que necesita dicha profilaxis o tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo conformado por: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR-γ), inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, fármacos para la reducción del colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes anti-plaquetas (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y los similares), inhibidores enzimáticos que transforman la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención incluyen compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran por separado. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran juntos.

448

445

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar de manera conjunta con compuestos de la presente invención incluyen sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina de las células β pancreáticas mediante la transmisión de señales de secreción de insulina a través de los receptores de SU en las membranas celulares. Los ejemplos de las sulfonilureas incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen meglitinidas. Las meglitinidas son derivados de ácido benzoico que representan un tipo novedoso de secretagogas de insulina. Estos agentes objetivan la hiperglicemia posprandial y muestran eficacia comparable a las sulfonilureas en la reducción de HbA1c. Los ejemplos de meglitinidas incluyen: replaginida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen las biguanidas. Las biguanidas representan un tipo de fármacos que estimulan la glicólisis anaeróbica, incrementa la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de glucosa en el intestino, eliminan la gluconeogénesis hepática e inhiben la oxidación de ácidos grasos. Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina y biguanidas conocidas en l el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de α-glucosidasa. Los inhibidores de α-glucosidasa inhiben de manera competitiva enzimas digestivas tales como α-amilasa, maltasa, α-dextrinasa, sacarasa, etc. en el páncreas y o en el intestino delgado. La inhibición reversible por medio de inhibidores de α-glucosidasa, retarda, disminuye o reduce de alguna

449

446

manera los niveles de glucosa en la sangre mediante el retardo de la digestión de almidón y azúcares. Los ejemplos de los inhibidores de α-glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (denominación genérica; voglibosa), miglitol, e inhibidores de α-glucosidasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR-γ). Los agonistas del receptor-γ activados por proliferadores de peroxisomas representan un tipo de compuestos que activa el receptor nuclear PPAR-γ y por lo tanto regula la transcripción de los genes que responden a la insulina involucrados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa. Los agentes de ese tipo también facilitan la regulación del metabolismo de ácidos grasos. Los ejemplos de agonistas PPAR-γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas PPAR-γ conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son agentes, que también son denominados compuestos de Estatina, que pertenecen a un tipo de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en

480

447

la sangre mediante la inhibición de la reductasa de la hidroximetilglutalil CoA (HMG-CoA). La reductasa de la HMG-CoA es la enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Las estatinas reducen las concentraciones de LDL en suero mediante la regulación ascendente de la actividad de los receptores de LDL y son responsables de eliminar el LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de los compuestos de estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina y su sal sódica, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, "superestatina" de BMS, e inhibidores de la reductasa de HMG-CoA conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen los Fibratos. Los compuestos fibratos pertenecen a un tipo de fármacos que reduce los niveles de colesterol en sangre mediante la inhibición de la síntesis y secreción de triglicéridos en el hígado y activando una lipasa de una lipoptroteína. Se sabe que los fibratos activan los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inducen la expresión de lipoproteinlipasa. Ejemplos de los compuestos fibratos incluyen bezafibrato, beclobrate, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, y fibratos conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pertenecen al tipo de fármacos que reducen parcialmente los niveles de glucosa en la sangre, al igual que reducen la presión sanguínea mediante la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de de angiotensia incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril,

987

448

ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, espirapril, temocapril, trandolapril, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II objetivan el subtipo 1 del receptor de la angiotensina II (es decir, AT1) y muestran un efecto beneficioso sobre la hipertensión. Los ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II incluyen losartan (y la forma de sal de potasio), y antagonistas del receptor de la angiotensina II conocidos en el arte.

Otros tratamientos para una o más enfermedades mencionadas en la presente incluyen el uso de agentes farmacéuticos conocidos en el arte que pertenecen al tipo de fármacos a los que se hace referencia, pero sin que se limiten a los mismos, es decir: agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogas de insulina (por ejemplo, agonistas GLP-1; exendin-4; insulinotropina (NN2211); inhibidores de dipeptil peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728), inhibidores de acil CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, Ezetimibe, eflucimibe, y compuestos similares), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimibe, pamaquesida y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-1, y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (por ejemplo, implitapida, y compuestos similares), moduladores del colesterol (por ejemplo, NO-1886, y compuestos similares), moduladores de ácidos biliares (por ejemplo, GT103-279 y compuestos similares) e inhibidores de la escualeno sintasa.

Los inhibidores de la síntesis del escualeno pertenecen a un tipo de fármacos que reduce los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición

452

449

de la síntesis del escualeno. Los ejemplos de los inhibidores de la síntesis del escualeno incluyen ácido (S)-α-[Bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenbutansulfónico, sal monopotásica (BMS-188494) e inhibidores de la síntesis del escualeno conocidos en el arte.

De acuerdo con la presente invención, la combinación se puede usar mediante la mezcla de los respectivos componentes activos ya sea juntos o de manera independiente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. aceptable fisiológicamente según se describió anteriormente en la presente, y administrando la mezcla o mezclas ya sea por vía oral o no oral como una composición farmacéutica. Cuando se administra un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (I) como una terapia de combinación con otro compuestos activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas dadas al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se puede suministrar como una composición única.

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radio-marcados de Fórmula (I) que no sólo serían útiles en las radio imágenes sino que también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor **RUP3** en muestras de tejido, inclusive en seres humanos, y para identificar los ligandos de receptores **RUP3** mediante la inhibición de la unión de un compuesto radio-marcado. Otro objeto de la presente invención es desarrollar ensayos novedosos del receptor **RUP3** que comprendan dichos compuestos radio marcados.

La presente invención abarca compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y cualquier subgénero en la presente, tal como los de la Fórmula (I) a la Fórmula (IIIo), pero sin limitarse a los mismos. Compuestos "isotópicos" o

450

"radio-marcados" son aquellos que son idénticos a los compuestos que se revelan en la presente, pero difieren en que uno o más de los átomos se reemplazan o sustituyen con un átomo que posee una masa atómica o número másico diferente al de la masa atómica o al número másico que se encuentra comúnmente en la naturaleza (es decir, que existe en la naturaleza). Los radionucleídos adecuados que se pueden incorporar en compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a los mismos, ^{2}H (que también se escribe como D, deuterio), ^{3}H (que también se escribe como T, tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionucleído que se incorpora en los presentes compuestos radio-marcados dependerá de la aplicación específica de aquel compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para marcar el receptor **RUP3** *in vitro* y para los ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S en general serán más útiles. Para las aplicaciones de radio imágenes, en general, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br serán de mayor utilidad.

Se entiende que un compuesto "radio-marcado" o "marcado" es un compuesto de la presente invención que ha incorporado por lo menos un radionucleído; en algunas realizaciones, el radionucleído se selecciona del grupo conformado por ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en ensayos de distribución del sustrato y/o compuesto en tejidos. En algunas realizaciones el radionucleído ^{3}H y/o los isótopos ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos de mayor peso tal como deuterio (es decir, ^{2}H) puede brindar ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento en la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducida) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente

484

451

invención en general se pueden preparar mediante procedimientos análogos a aquellos revelados en los Esquemas *supra* y en los Ejemplos *infra*, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado con un reactivo marcado de manera no isotópica. Otros métodos sintéticos que son útiles se discuten *infra*. Además, se debe entender que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser ya sea el isótopo de ocurrencia más común de dichos átomos o el radio isótopo más escaso o isótopo no radio activo.

Los métodos sintéticos para incorporar radio isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son conocidos en el arte. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas blanco, de la siguiente manera:

A. Reducción Catalítica con Tritio Gaseoso - Este procedimiento normalmente da productos de actividad altamente específica y requiere precursores no saturados o halogenados.

B. Reducción con Borohidruro Sódico [^{3}H] - Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

C. Reducción con Hidruro de Litio y Aluminio [^{3}H] - Este procedimiento ofrece productos a actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcado por Exposición a Tritio Gaseoso - Este procedimiento comprende exponer los precursores que contienen protones intercambiables a gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. N-Metilación empleando Yoduro de Metilo [^{3}H] - Este procedimiento se emplea comúnmente para preparar productos de O-metilo o N-metilo (^{3}H) sometiendo a tratamiento los precursores adecuados con yoduro de metilo de

452

actividad altamente específica (^3H). Este método en general permite una actividad específica elevada, tal como por ejemplo, alrededor de 70-90 Ci/mmol.

Los métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas blanco incluyen:

A. Reacción de Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma una amina de arilo o heteroarilo en una sal de diazonio, tal como sal de tetrafluoroborato, y posteriormente a un compuesto marcado con ^{125}I usando $Na^{125}I$. Un ejemplo representativo fue publicado por Zhu, D.-G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}Yodación de fenoles – Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol, según lo publicado por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I – Este método es en general, un proceso que comprende dos pasos. El primer paso es la transformación del bromuro de arilo o heteroarilo en el intermediario de tri-alquil-estaño correspondiente, empleando por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir $Pd(Ph_3P)4$] o a través de un aril- o heteroaril-litio, en presencia de un tri-alquilhaluro-estaño o hexa-alquildi-estaño [por ej. $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representativo fue publicado por Bas, M.-D. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto del receptor **RUP3** radio-marcado de la presente invención se puede emplear en un ensayo de exploración para identificar/ evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) se puede evaluar para determinar su capacidad para reducir la unión del "compuesto radio-marcado de la presente invención" al receptor **RUP3**. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de

453

prueba para competir con el "compuesto radio-marcado de la presente invención" para determinar la unión del receptor **RUP3** se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor **RUP3**. En una realización, el compuesto marcado posee una IC_{50} de menos de alrededor de 500 μM, en otra realización, el compuesto marcado posee una IC_{50} de menos de alrededor de 100 μM, en aún otra realización, el compuesto marcado posee una IC_{50} de menos de alrededor de 10 μM, en aún otra realización el inhibidor marcado posee una IC_{50} de menos de alrededor de 1 μM, y en aún otra realización el inhibidor marcado posee una IC_{50} de menos de alrededor de 0,1 μM.

Otros usos y métodos de los receptores que se revelan serán evidentes para aquellos relacionados con el arte con base en, *inter alia*, una revisión de la presente revelación.

Según se podrá observar, no es necesario realizar los pasos de los métodos de la presente invención ninguna cantidad de veces en especial o en ninguna secuencia en especial. Los objetos adicionales, ventajas y características novedosas de la presente invención será evidente para aquellos con experiencia en el arte al examinar los siguientes ejemplos de los mismos, que se pretende que sean ilustrativos y que no se pretende que sean limitativos.

EJEMPLOS

Los ejemplos se proveen para definir la invención más ampliamente, no obstante, sin que la misma se vea limitada a las especificaciones de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de 96 pocillos en membranas con AMP cíclico para determinar RUP3

457

454

Materiales:

1) Equipo de Ensayo Flashplate de Activación de adenil ciclasa de Perkin Elmer – 96 pocillos (SMP004B) y trazador ^{125}I (NEX130) que viene con el equipo. Mantener en el congelador, en una caja, y no exponer los Flashplates a la luz.
2) Fosfocreatina – Sigma P-7936
3) Creatina fosfoquinasa— Sigma C-3755
4) GTP – Sigma G-8877
5) ATP- Sigma A-2383
6) IBMX – Sigma I-7018
7) Hepes – solución 1M en agua destilada – Gibco #15630080
8) $MgCl_2$ – Sigma M-1028- Solución 1M
9) NaCl – Sigma – S6546 – Solución 5M
10) Equipo de Ensayos de Proteínas Bradford -- Biorad # 5000001
11) Proclin 300- Sigma #4-8126

Buffer de Unión - filtrar a través de un filtro Nalgene de 45 micrones y conservar en el congelador. Todos los buffers y membranas deberían conservarse fríos (en una cubetera) mientras se lleva a cabo el ensayo.

Hepes 20 mM, pH7,4

$MgCl_2$ 1 mM

NaCl 100 mM

Buffer de Regeneración 2X (preparar en buffer de unión):

Fosfocreatina 20 mM (1,02 g/ 200 ml de buffer de unión)

Creatina fosfoquinasa 20 unidades (4 mg/200 ml)

GTP 20 µM (preparar 10,46 mg/ml en buffer de unión y agregar 200 µL/200 ml)

ATP 0,2 mM (22,04 mg/200 ml)

IBMX 100 mM (44,4 mg de IBMX disuelto primero en 1 ml de DMSO al 100% y luego agregar la cantidad total a 200 ml de buffer).

455

El buffer de regeneración se puede fraccionar en porciones de 40-45 ml (en tubos estériles de 50 ml) y se puede conservar congelado durante hasta dos meses. Simplemente colocar el tubo en un vaso de precipitados con agua a temperatura ambiente para descongelar el buffer de regeneración el día del ensayo.

A. Procedimiento de Ensayo

1) Aspirar con pipeta 50 µL de buffer de regeneración en todos los 96 pocillos empleando la pipeta de 8 canales Matrix 1250.
2) Aspirar con pipeta 5 µL de DMSO en las columnas 1 y en las columnas 11 y 12.
3) Aspirar con pipeta 50 µL de estándares de AMPc en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmol/pocillo para la fila A, 25 pmol/pocillo para la fila B, 12,5 pmol/pocillo para la fila C, 5 picomol/pocillo para la fila D, 2,5 pmol/pocillo para la fila E, 1,25 pmol/pocillo para la fila F, 0,5 pmol/pocillo para la fila G, y 0 pmol/pocillo (sólo buffer) para la fila H.
4) Aspirar con pipeta 5 µL de compuestos de cada pocillo de una placa de dilución de compuestos, para determinar las IC50s, empleando el siguiente esquema de dilución:

   Pocillo H: 400 µM de compuesto (concentración final del compuesto en mezcla de reacción = 5/100 x 400 µM = 20 µM

   Pocillo G: dilución 1:10 del pocillo H (es decir 5 µL de compuesto del pocillo H + 45 µL DMSO 100%) (concentración final = 2 µM)

   Pocillo F: dilución 1:10 del pocillo G (concentración final = 0,2 µM)

   Pocillo E: dilución 1:10 del pocillo F (concentración final = 0,02 µM)

   Pocillo D: dilución 1:10 del pocillo E (concentración final = 0,002 µM)

   Pocillo C: dilución 1:10 del pocillo D (concentración final = 0,0002 µM

   Pocillo B: dilución 1:10 del pocillo C (concentración final = 0,00002 µM)

   Pocillo A: dilución 1:10 del pocillo B (concentración final = 0,000002 µM)

456

La determinación de IC_{50}s o EC_{50}s se realizan por triplicado. Por lo tanto, se puede preparar un Flashplate para manipular 3 compuestos. (es decir, las columnas 2, 3, y 4 son para el compuesto #1, las columnas 5, 6 y 7 son para el compuesto #2, y las columnas 8, 9, y 10 son para el compuesto #3,)

5) Agregar 50 µL de membranas con **RUP3** a todos los pocillos en las Columnas 2 a 10. (Antes del inicio del ensayo, se suspenden los pellets de la membrana congelada para **RUP3** y CMV (células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias de **RUP3**), en 1 ml de bufferde unión, en general, para 1 placa de membranas. Las membranas se conservan en hielo todo el tiempo, y se emplea un politrón (politrón Brinkmann, modelo # PT-3100) (configuración 6-7, para 15-20 segundos) para obtener una suspensión homogénea de membranas.) la concentración de proteínas se determina por medio del equipo de ensayo de proteína Bradford siguiendo las instrucciones del equipo, empleando el estándar suministrado con el equipo como referencia. La concentración de proteínas de las membranas se regula con buffer de unión, de manera que 50 µL de membranas = 15 ug de proteína (es decir 0,3 mg/ml de proteína).
6) En la columna 1, Pocillos A, B, C, y D, agregar 50 µL de membranas **RUP3**. A los pocillos E, F, G, y H, agregarles 50 µL de membranas CMV, (las membranas CMV poseen la misma concentración proteica que las membranas **RUP3**).
7) Incubar 1 hora a temperatura ambiente con agitación sobre un agitador de plataforma giratoria. Cubrir con folio mientras se agita.
8) Después de 1 hora, agregar (a los 96 pocillos), 100 µL del trazador ^{125}I en el buffer de detección suministrado con el equipo Flashplate más proclin, preparado de la siguiente manera:

457

Aspirar con pipeta por cada 10 ml por Flashplate: 100 ml de buffer de detección+ 1 ml de ^{125}I + 0,2 ml de Proclin (el proclin ayuda a detener la producción de AMPc). Preparar una pequeña cantidad de mezcla de bufferde detección, en caso de poseer menos placas.

9) Agitar las placas en un agitador de plataforma giratoria durante 2 horas, cubriendo las placas con un laminado de plomo.
10) Sellar las placas con los selladores de película plásticos suministrados con el equipo Flashplate.
11) Contar las placas empleando un Contador TRILUX 1450 Microbeta. Observar la puerta del contador para determinar el protocolo de recuento a utilizar.
12) Se analizan los datos en una Base de Datos Arena Database de acuerdo con la no fusión de **RUP3** , IC_{50} EC_{50} para el ensayo de membrana con AMPc de 96-pocillos; el usuario debe ingresar la cantidad de compuestos y las concentraciones de los mismos.

B. Criterios para la Ciclasa de Membrana

1) Señal a Ruido:

Un porcentaje aceptable de señal a ruido para **RUP3** puede oscilar entre 4 y 6. Las cpm en bruto se encuentran entre 1800 y 2500 aproximadamente para **RUP3** y entre 3500 y 4500 para CMV. Las cpm (o, en última instancia, pmoles de AMPc/pocillo) no pueden estar fuera de la curva estándar y no deberían aproximarse al pocillo A de la curva estándar (50 pmol/pocillo) ni al pocillo H (sin AMPc). Por lo general, los pmoles de AMPc producidos por el receptor **RUP3** varían entre 11 y 13 pmol/pocillo (para 15 ug de proteínas/pocillo) y para CMV oscilan entre 2 y 3 pmol/pocillo (para 15 ug de proteínas/pocillo).

2) Curva estándar:

464

458

La inclinación debe ser lineal y las barras de error de los duplicados deben ser muy pequeñas. Los controles del receptor y de CMV no pueden estar fuera de la escala de la curva estándar, tal como se describe precedentemente. En caso de encontrarse los controles del receptor fuera del extremo superior de la curva estándar (es decir, a 50 pmol/pocillo o más), deberá repetirse el experimento mediante el empleo de una cantidad menor de proteínas. Sin embargo, dicho caso no se ha observado con membranas **RUP3** transfectadas en forma transitoria (10 ug de ADN/placa de 15 cm, con 60 µL de Lipofectamina y membranas preparadas al cabo de 24 horas de transfección).

3) La curva IC_{50} o EC_{50} debería estar a un 100% (20% aproximadamente) del control de las membranas **RUP3** en el extremo superior y descender a 0 (o hasta 20%) en el extremo inferior. El error estándar de las determinaciones por triplicado debería ser de +/- 10%.

C. Estimulación de AMPc en células HIT-T15

El HIT-T15 (ATCC CRL#1777) es una línea de células de hámster inmortalizadas, productoras de insulina. Estas células expresan **RUP3** y, por lo tanto, pueden emplearse para evaluar la capacidad de los ligandos de **RUP3** de estimular o inhibir la acumulación de AMPc a través de su receptor expresado en forma endógena. En este ensayo, las células se dejan crecer hasta un 80% de confluencia y luego se distribuyen en una placa Flash de 96 pocillos (50.000 células/pocillo) a fin de detectar el AMPc a través de un "Ensayo de Placa Flash de AMPc" (NEN, Cat # SMP004). En resumen, las células se colocan en pocillos revestidos de anticuerpo anti-AMPc, los cuales contienen vehículo, una concentración importante de ligandos de prueba o 1 µM de forscolina. Esta última es un activador directo de adenilil ciclasa y sirve como control positivo para estimulación de AMPc en células HIT-T15. Todas las condiciones se prueban por

459

triplicado. Al cabo de una hora de incubación para permitir la estimulación de AMP, se agrega una Mezcla de Detección compuesta por ^{125}I-AMPc en cada pocillo y se deja incubar la placa durante una hora más. Luego, los pocillos se aspiran para remover el ^{125}I-AMPc no ligado. La detección de ^{125}I-AMPc ligado se lleva a cabo a través de un Contador MicroBeta Wallac. La cantidad de AMPc de cada muestra se determina por comparación con una curva estándar, la cual se obtiene mediante colocación de concentraciones fijas de AMPc en algunos pocillos de la placa.

D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT-T15

Se sabe que la estimulación de AMPc en células HIT-T15 genera un aumento de secreción de insulina al modificar la concentración de glucosa en el medio de cultivo de 3mM a 15 mM. De esta manera, puede analizarse también la capacidad de los ligandos de **RUP3** de estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa (GSIS) en células HIT-T15. En este ensayo, se incuban 30.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos en un medio de cultivo que contiene 3 mM de glucosa sin suero durante 2 horas. Luego se modifican los medios; los pocillos reciben medios que contiene ya sea 3 mM o 15 mM de glucosa y, en ambos casos, un vehículo (DMSO) o una concentración importante de ligando de **RUP3**. Algunos pocillos reciben medios compuestos por 1 μM de forscolina como control positivo. Todas las condiciones se analizan por triplicado. Las células se incuban durante 30 minutos y la cantidad de insulina segregada en los medios se determina mediante ELISA, a través del empleo de un kit proveniente de Laboratorios Peninsula (Cat # ELIS-7536) o Crystal Chem Inc. (Cat # 90060).

E. Estimulación de la secreción de insulina en islotes de ratas aislados

Al igual que con las células HIT-T15, se sabe que la estimulación de AMPc en islotes de ratas aislados genera un aumento de la secreción de insulina al

460

modificarse la concentración de glucosa del medio de cultivo de 60 mg/dl a 300 mg/dl. La **RUP3** es una GPCR expresada en forma endógena en las células productoras de insulina de islotes de ratas. De esta manera, puede analizarse también la capacidad de los ligandos de **RUP3** de estimular GSIS en cultivos de iislotes de ratas. Este ensayo se lleva a cabo de la siguiente manera:

A. Seleccionar entre 75 y 150 equivalentes de islotes (IEQ) para cada condición de ensayo mediante el uso de un microscopio de disección. Incubar hasta el día siguiente en un medio de cultivo de bajo contenido de glucosa. (Opcional.)

B. Dividir los islotes de modo uniforme en muestras por triplicado de 25 a 40 equivalentes de islotes por muestra. Transferir a filtros de células estériles de 40 µm de malla en pocillos de una placa de 6 pocillos con 5 ml de un medio de ensayo Buffer Krebs-Ringers (KRB) con bajo contenido de glucosa (60 mg/dl).

C. Incubar durante 30 minutos (1 hora en caso de saltearse el paso hasta el día siguiente) a 37°C y 5% de CO_2. Reservar los sobrenadantes si se desea un control positivo de RIA.

D. Transferir los filtros junto con los islotes a nuevos pocillos con 5ml/pocillo de KRB con un bajo contenido de glucosa. Esta es la segunda preincubación y sirve para eliminar la insulina residual o remanente del medio de cultivo. Incubar durante 30 minutos.

E. Transferir los filtros a los pocillos próximos (Inferior 1) con 4 o 5 ml de KRB con un bajo contenido de glucosa. Incubar a 37° C durante 30 minutos. Recolectar los sobrenadantes en tubos de polipropileno de bajaunión, premarcados a los fines de la identificación, y mantenerlos fríos.

F. Transferir los filtros a pocillos con un alto contenido de glucosa (300mg/dl, lo cual equivale a 16,7 mM). Incubar y recolectar los sobrenadantes del modo descripto en el párrafo anterior. Enjuagar los islotes en sus filtros con un bajo contenido de glucosa para eliminar la insulina residual. En caso de

464

461

recolectarse el enjuague para fines de análisis, emplear un pocillo de enjuague para cada condición (es decir, un conjunto de triplicados).

G. Transferiri los filtros a los últimos pocillos con medio de ensayo con bajo contenido de glucosa (Inferior 2). Incubar y recolectar los sobrenadantes del modo descripto anteriormente.

H. Centrifugar los sobrenadantes, conservados en frío, a 1800 rpm durante 5 minutos a una temperatura de entre 4 y 8°C con el fin de eliminar los islotes pequeños o fragmentos de islotes que excedan los 40 mm del tamiz. Remover todo excepto una cantidad inferior a 0,5-1 ml y distribuir por duplicado en tubos premarcados de baja unión. Congelar y almacenar a una temperatura inferior a -20° C hasta poder determinar las concentraciones de insulina.

I. Las determinaciones de insulina se realizan de la manera descripta anteriormente o mediante Linco Labs como servicio ordinario, a través del uso de su RIA para insulina de ratas (Cat. # RI-13K).

Ejemplo 2

A. Análisis por RT-PCR de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1A).

Se aplicó RT-PCR para determinar la distribución tisular de **RUP3**. Los oligonucleótidos empleados para la PCR presentaban las siguientes secuencias:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3' (iniciador de avance), (ID de SEQ No.: 3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (iniciador de reversa), (ID de SEQ No.: 4);

y los paneles de ADNc de tejido humano múltiple (MTC, Clontech) se usaron como plantillas (1 ng de ADNc por amplificación de PCR). Se analizaron veintidós (22) tejidos humanos. La PCR se llevó a cabo mediante el uso de Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguieron las

466

462

instrucciones de fabricación) en una reacción de 50µl de acuerdo con las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 seg; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones resultantes de PCR (15 µl) se cargaron en gel de agarosa 1,5% a fin de analizar los productos de RT-PCR y se amplificó un fragmento específico de ADN de 466 pares de bases, representante de RUP3, **a partir de ADNc de origen pancreático. También se observó una expresión baja en sub-regiones del cerebro.**

B. Análisis Dot-Blot de ADNc de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B).

Los resultados a partir del análisis de RT-PCR se confirmaron en un análisis dot-blot de ADNc. En este ensayo, se hibridizó una membrana (dot-blot) compuesta por ADNc de 50 tejidos humanos (Clontech) con una sonda de ADN radiomarcada con ^{32}P con secuencias derivadas a partir de **RUP3** humano. Se observaron señales de hibridación en el páncreas y en el hígado fetal, lo cual sugiere que estos tejidos expresan **RUP3**. En otros tejidos analizados, no se detectó expresión significante alguna.

C. Análisis de RUP3 mediante RT-PCR con islotes de Langerhans aislados de páncreas humano (Figure 1C).

Otro análisis de **RUP3** mediante RT-PCR con islotes de Langerhans aislados de páncreas humanodemostró una expresión fuerte de **RUP3** en células de iislotes pero no en las muestra de control.

D. Análisis de la expresión de RUP3 con ADNc proveniente de ratas mediante RT-PCR (Figura 1D).

Se analizó nuevamente la expresión de **RUP3** con ADNc proveniente de ratas mediante la técnica de RT-PCR. Los ADNc de tejidos empleados en este

466

463

ensayo se obtuvieron en Clontech, con excepción de aquellos para el hipotálamo y los islotes, los cuales se prepararon de manera interna. Las concentraciones de cada muestra de ADNc se normalizaron mediante un análisis por RT-PCR de control del gen interno GAPDH antes de ensayar la expresión de **RUP3**. Los oligonucleótidos empleados para la PCR presentaban las siguientes secuencias:

RUP3 de rata ("rRUP3") en avance: 5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3' (ID de SEQ NO: 5);

rRUP3 en reversa: 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (ID de SEQ NO:6).

La PCR se llevó a cabo mediante el uso de Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguieron las instrucciones de fabricación) en una reacción de 50 µl de acuerdo con las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 seg; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones resultantes de PCR (15 µl) se cargaron en gel de agarosa 1,5% con el objeto de analizar los productos de RT-PCR y se amplificó un fragmento de ADN de 547 pares de bases representante de **RUP3** de rata a partir de ADNc proveniente del páncreas, lo cual reveló un perfil de expresión similar al humano. Es dable destacar que en islotes aislados y en el hipotálamo se detectó una expresión fuerte.

Ejemplo 3

La expresión de proteínas RUP3 se restringe a un linaje de células β de isloteislotes pancreáticos (Figura 2).

A. Se prepara un anticuerpo policlonal anti-RUP3 en conejos (Figura 2A).

Los conejos se inmunizaron con un péptido antigénico con una secuencia derivada de **RUP3** de rata ("**rRUP3**"). La secuencia del péptido era

467

464

RGPERTRESAYHIVTISHPELDG y se identificaba en un 100% con **RUP3** de ratón en la región correspondiente. A fines de facilitar el entrelazado de KLH antes de inyectar a los conejos, se incorporó en el extremo N-terminal de este péptido antigénico un residuo de cisteína. Los antisueros resultantes ("anti-**rRUP3**") y los sueros pre-inmunes correspondientes ("pre-**rRUP3**") se examinaron en relación con su reactividad inmune a **RUP3** de ratón en ensayos de inmuno-transferencia (líneas 1 a 4). En este ensayo, la proteína de fusión GST-**RUP3** se reconoció fácilmente a través del anti-suero anti-**rRUP3** (línea 4), pero no a través de los sueros pre-inmunes (línea 2). La señal inmuno-reactiva pudo haberse eliminado eficientemente al realizar el ensayo de inmuno-transferencia en presencia de un exceso de péptido antigénico (paso 6).

B. Expresión de RUP3 en células β productoras de insulina de islotes pancreáticos (Figura 2B).

El páncreas de rata se prefundió con 4% de paraformaldehído (PFA) en PBS y se embebió en un medio de embebido OCT. Se prepararon secciones de diez micrones, se fijaron en portaobjetos de vidrio y se inmunotiñeron con antisueros pre-**rRUP3** (Figura **2B**, panel *a*) o con anti-**rRUP3** (Figura **2B**, paneles *c* y *e*), posteriormente se realizó una segunda tinción con IgG de asno anticonejo conjugado con fluorocromo Cy-3. También se co-inmunotiñó la sección con un anticuerpo anti-insulina monoclonal (Santa Cruz, Figura **2B**, paneles b y d) como tinción primaria, a lo cual siguió una segunda transferencia con IgG de asno antiratón conjugado con FITC o con un anticuerpo de cabra anti-glucagon (Santa Cruz, Figura **2B**, panel f) e IgG de asno anti-cabra acoplado a FITC. Las señales inmunofluorescentes se examinaron bajo un microscopio de fluorescencia. Se observó la expresión de **RUP3** en células productoras de insulina (paneles c y d), pero no en células productoras de glucagon (paneles e y f). Estos datos demostraron que el **RUP3** se expresa en células β, pero no en las células β de los

468

islotes pancreáticos de las ratas. Al investigar la expresión de **RUP3** en las secciones pancreáticas de los ratones, se obtuvieron resultados análogos.

Ejemplo 4

Actividades Funcionales de RUP3 *In Vitro* (Figura 3).

Se estableció que la **RUP3** estimula la producción de cAMP mediante la cotransfección de 293 células con: (1) un informante CRE-Luciferasa, en el cual la capacidad de estimular la producción de luciferasa de luciérnaga depende del aumento de AMPc en las células, y (2) un plásmido de expresión que codifica la forma humana de la **RUP3** (Figura **3A**). Sírvase notar que las células cotransfectadas con un plásmido de expresión sin secuencias de **RUP3** ("CMV" en Figura **3A**) generan muy poca actividad de luciferasa, en tanto que las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifica **RUP3** ("**RUP3**" en Figura **3A**) presentan un aumento al menos diez veces mayor en la actividad de luciferasa. Ello indica que la **RUP3** estimula la producción de AMPc al introducirse en 293 células. Esta propiedad de la **RUP3** se conserva a través de las especies, ya que la **RUP3** del hámster estimula la actividad de luciferasa al introducirse en 293 células de un modo análogo al descripto en relación con la **RUP3** humana (Figura **3B**).

Se establece que el aumento de AMPc en células productoras de insulina hace que estas últimas presenten una capacidad aumentada de segregar insulina al aumentar las concentraciones de glucosa. Para probar si la **RUP3** es capaz de liberar una cantidad mayor de insulina dependiente de glucosa, se empleó un retrovirus compuesto por **RUP3** humana a fin de generar células Tu6 que expresen niveles más altos de **RUP3**. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de **RUP3** ni manifiestan normalmente un aumento de liberación de insulina al encontrarse una cantidad mayor de glucosa en el medio de cultivo. Tal como se muestra en la Figura **3C**, las células Tu6 que se

466

transdujeron con un virus de control que no contiene receptor alguno son aún capaces de producir insulina, aunque no manifiestan un aumento de secreción de insulina al modificar la concentración de glucosa en el medio de cultivo de 1 mM a 16 mM. Por el contrario, las células Tu6 que se transdujeron con retrovirus compuesto por **RUP3** muestran una secreción importante de insulina dependiente de glucosa (Figura **3C**).

Ejemplo 5

***Efectos in vivo* de agonistas de RUP3 en la homeostasis de la glucosa en ratas.**

A. Prueba de tolerancia a la Glucosa por vía Oral (oGTT)

Durante 15 horas, se mantuvieron en ayuno ratas macho Sprague Dawley con un peso de 200 g a 250 g aproximadamente. Luego, se las agrupó aleatoriamente (n=6) y se les suministró un agonista de **RUP3** (Compuestos **A194**, **A214** o **D4**) en una cantidad de 3, 10 o 30 mg/kg. Los compuestos se administraron en forma oral a través de una aguja de cebadura (p.o., volumen 3 ml/kg). A la hora 0, se evaluaron los niveles de glucosa en la sangre mediante un glucómetro (Elite XL, Bayer) y se administró a las ratas ya sea un vehículo (20% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina) o u compuesto de prueba. Al cabo de treinta minutos luego de administrarse el compuesto de prueba, se evaluaron nuevamente los niveles de glucosa en la sangre y se administró a las ratas una dosis de 2g/kg de dextrosa vía oral. Posteriormente, las medidas de glucosa en la sangre se tomaron al cabo de 30, 60 y 120 minutos. La Tabla 8 ilustra el porcentaje de inhibición medio de excursión de glucosa para cada compuesto de prueba, resultante del promedio entre los seis animales del grupo sujeto a tratamiento. Estos resultados demostraron que los agonistas de **RUP3**, los Compuestos **A194**, **A214** y **D4** disminuyeron el nivel de glucosa en la sangre luego de ser desafiados con glucosa.

470

467

TABLA 8

Porcentaje Medio de Inhibición de Excursión de Glucosa

Compuesto	% de Inhibición de Excursión de Glucosa (dosis, mg/kg)
A194	**15%, (30)**
A214	**33%, (10)**
D4	**12%, (30)**

Ejemplo 6

Generación de Líneas Estables de Tu6/ RUP3

Para la producción de Células Tu6 que expresen niveles altos de **RUP3**, se generó un retrovirus con un casette de expresión para **RUP3**. En síntesis, la secuencia codificadora de **RUP3** se clonó dentro del vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat # 6102-1). La línea de células anfotrópicas PT-67 de envoltura (Clontech, K1060-D) se transfectaron con el vector parental pLNCX2 o pLNCX2/**RUP3** mediante el uso de Lipofectamina y se establecieron líneas estables de acuerdo con directivas proporcionadas por el vendedor de PT-67. El sobrenadante con retrovirus se obtuvo mediante recolección de los medios a partir de los estables resultantes de acuerdo con las órdenes del fabricante. Luego las células Tu6 se infectaron con retrovirus en una placa de 10 cm. al incubarse en una solución de 1 ml de sobrenadante viral/ 9 ml de medio de cultivo compuesto por 40 ug/ml de polibreno durante 24 horas. Luego, el medio se cambio a medio de cultivo compuesto por 300 ug/ml de G418. Finalmente, se crearon los clones resistentes a G418 por medio del casette de genes de resistencia a la neomicina presente en el vector pLNCX2, lo cual indicó la integración exitosa del retrovirus dentro del genoma Tu6. La expresión de **RUP3**

471

468

en las colonias de Tu6/RUP3 resistentes a G418 se confirmó mediante Northern blot.

Ejemplo 7

Secreción de insulina, Estables de Tu6

Para medir la secreción de insulina a partir de líneas de células de roedores productoras de insulina, primero se cultivaron las células hasta el día siguiente en medios sin glucosa ni suero. A la mañana siguiente, se colocaron las células en los mismos medios suplementados con 1 mM o 16 mM de glucosa. Al cabo de 4 horas de incubación, los medios se recolectaron y se analizó la presencia de insulina en ellos a través del Sistema de Inmunoensayo Enzimático de Insulina de Ratas (EIA) (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567). En general, el ensayo se realizó mediante diluciones de medios de muestra a fin de asegurar que las medidas de la muestra se encuentren dentro de los límites de la curva estándar (la cual se generó mediante el uso de cantidades determinadas de insulina), tal como lo sugirió el fabricante.

Ejemplo 8

Ensayo de Unión al Receptor

Además de los métodos descriptos en el presente documento, existe otra manera de evaluar un compuesto de prueba que consiste en determinar las afinidades de enlace con el receptor **RUP3**. Este tipo de ensayo requiere, por lo general, un ligando radiomarcado al receptor **RUP3**. En defecto del empleo de ligandos conocidos para el receptor **RUP3** y compuestos radiomarcados de los mismos, los compuestos de Fórmula (I) pueden marcarse con un radioisótopo y utilizarse en un ensayo a fin de evaluar la afinidad de un compuesto de prueba con el receptor **RUP3**.

Puede emplearse un compuesto radiomarcado de **RUP3** de la presente invención en un ensayo de exploración a fin de identificar/evaluar los compuestos.

472

469

En términos generales, puede evaluarse la capacidad de un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de la presente invención" con el receptor **RUP3**. De esa manera, la capacidad de competir con el "compuesto radiomarcado de la presente invención" o el **Ligando Radiomarcado de RUP3** para la unión con el receptor **RUP3** se encuentra directamente relacionada con la afinidad de unión del compuesto de prueba con el receptor **RUP3**.

PROTOCOLO DE ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA UNIÓN AL RECEPTOR CORRESPONDIENTE A RUP3:

A. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR RUP3

Se cultivaron 293 células (hígado humano, ATCC) transitoriamente transfectadas con 10 ug de receptor **RUP3** humano y 60 µL de Lipofectamina (por placa de 15 cm.), se las dejó desarrollar en las placas durante 24 horas (75% de confluencia) y, tras un cambio de medios, se removieron con buffer de Hepes-EDTA 10 ml/placa (20mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7,4). Luego, se centrifugaron las células en una centrífuga Beckman Coulter durante 20 minutos a 17.000 rpm (rotor JA-25.50). Con posterioridad, el pellet se suspendió nuevamente en 20 mM de Hepes + 1 mM de EDTA, pH 7,4 y se homogeneizó con un homogeneizador Dounce de 50 ml para luego centrifugarse una vez más. Luego de remover el sobrenadante, se almacenaron los pellets a -80°C hasta ser empleados en un ensayo de unión. Al emplearse en el ensayo, las membranas se descongelaron sobre hielo durante 20 minutos y luego se agregó 10 ml de buffer de incubación (20 mM de Hepes, 1 mM de $MgCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7,4). Luego las membranas se sometieron a agitación vorticial para volver a suspender el pellet de la membrana sin procesar y homogeneizarlo con un homogenizador Brinkmann PT-3100 Politron durante 15 segundos en configuración 6. La

470

concentración de proteína de la membrana se determinó mediante el ensayo de proteínas BRL Bradford.

B. **ENSAYO DE UNIÓN**

Para la unión total, se agregó un volumen total de 50 µL de membranas adecuadamente diluidas (diluidas en buffer de ensayo compuesto por 50mM de Tris HCl (pH 7,4), 10mM de $MgCl_2$ y 1mM de EDTA; 5 a 50ug de proteína) en placas de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos y, a continuación, 100 µL de buffer de ensayo y 50 µL de Ligando Radiomarcado de RUP3. Para la unión no específica, se agregaron 50 µL de buffer de ensayo en lugar de 100 µL y otros 50 µL de 10uM de RUP3 frío antes de agregar los 50 µL de Ligando Radiomarcado de RUP3. Luego, se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 60 a 120 minutos. La reacción de unión se completó con el filtrado de las placas de ensayo a través de placas de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un colector Brandell de 96 pocillos y el lavado con Tris HCl frío 50 mM de pH 7,4 compuesto por NaCl 0,9%. Luego, se selló la parte inferior de las placas de filtración, se agregó 50 µL de Optiphase Supermix en cada pocillo, se selló la parte superior de las placas y se contaron las placas mediante un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para estudios de competencia de compuestos, en lugar de agregar 100 µL de buffer de ensayo, se agregaron 100 µL de compuesto de prueba adecuadamente diluido en pocillos apropiados y luego 50 µL de Ligando Radiomarcado de RUP3.

C. **CÁLCULOS**

Los compuestos de prueba se ensayan primero en 1 y 0,1 µM y luego en una serie de concentraciones elegidas de modo tal que la dosis media ocasionaría una inhibición del 50% aproximadamente de la unión del **Ligando de Radio-RUP3** (es decir, IC_{50}). La unión específica en ausencia de compuesto de prueba (B_O) es la diferencia resultante de restar a la unión total (B_T) la unión no

471

específica (NSB) y, de modo similar, la unión específica (en presencia del compuesto de prueba) (B) es la diferencia resultante de restar a la unión de desplazamiento (B_D) la unión no específica (NSB). La IC_{50} se determina a partir de una curva de respuesta de inhibición, logit-log plot de % B/B_O vs. concentración del compuesto de prueba.

El cálculo de K_i se realiza mediante la transformación de Cheng y Prustoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 [L] /K_D)$$

En la cual [L] es la concentración de un **Ligando de Radio-RUP3** empleado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un **Ligand de Radio-RUP3** determinado independientemente bajo las mismas condiciones deunión.

EJEMPLOS QUÍMICOS

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

A continuación, se ilustran los compuestos de la invención y sus síntesis mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con el objeto de definir la invención sin limitar esta última a las características específicas de estos ejemplos. Los nombres de los compuestos descriptos en el presente documento, *supra* e *infra*, se ajustan al CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1, AutoNom version 2.2. En algunos casos, se emplean nombres comunes y se entiende que tales nombres comunes son reconocidos por parte de los expertos en el arte en cuestión.

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^{1}H RMN) se registraron en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda autoencendible de 4 núcleos y gradiente z- o un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (Sonda de NúcleoCudrupolar) o una BBI (Inversa de Banda Ancha) y gradiente z-. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm) con la

~~475~~

señal de solvente residual empleada a modo de referencia. Las abreviaturas del RMN se usan de la siguiente manera: s = singulete, d = duplete, t = triplete, q = cuatriplete, m = multiplete, br = ancho. Las irradiaciones de microondas se efectuaron mediante el uso de un Sintetizador Emyrs (Química Personal). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía preparativa en capa fina (TLC prep) se realizó sobre placas de 1 mm (Whatman) de PK6F gel de sílice 60 A y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice mediante el uso de Kieselgel 60, 0,063 a 0,200 mm (Merck). La evaporación se realizó *in vacuo* en un evaporador rotativo Buchi. Durante las filtraciones del paladio se utilizó Celite 545 ®.

Espectros LCMS: 1) PC: bombas de HPLC: LC-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador de sistema de HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc; Detector de UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Autosampler: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1,2, 2) Mac: bombas de HPLC: LC-8A *VP*, Shimadzu Inc; controlador de sistema de HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc. Detector UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Autosampler: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex;
Software: Masschrom 1,5,2.

EJEMPLO 9

Ejemplo 9.1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico(Compuesto A1).

Paso 1: Preparación de 5-amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Se cargó un balón (100 ml), equipado con un condensador de reflujo y un septo de entrada de N_2, con clorhidrato de 4-(metilsulfonil)fenilhidrazina (2 g, 9

473

mmol), y metóxido de sodio (0,49 g, 9 mmol). Se agregó metanol (20 ml) bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15-20 minutos hasta que desapareció el color púrpura y se formó un precipitado blanco. A continuación de esto se agregó etoximetilenmalonitrilo (1,1 g, 9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. adicionales, posteriormente la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 150 mins. La mezcla de reacción fría se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo sólido se disolvió en EtOAc/H_2O. Se recolectó la capa de EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre $NaSO_4$ y se concentró para dar una segunda porción del producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (CH_3OH 10%/ CH_2Cl_2) y se recristalizó a partir de metanol para dar un producto cristalino de color amarillo (625 mg, 26 %). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,27 (s, 3H), 6,98 (s, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,06 (s, 2H). LCMS: calculada para $C_{11}H_{10}N_4O_2S$ 262,05, experimental 262,9 (MH^+)

Paso 2: Preparación de 1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol.

Se calentó a reflujouna mezcla de 5-amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (540 mg), ácido fórmico (10 ml) y H_2O (1 ml) durante una noche a 102°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se observó un precipitado blanco. Se diluyó la mezcla con H_2O (10 ml), se filtró a través de un embudo y se lavó cuidadosamente con H_2O, CH_3OH, y dietiléter. Se recolectó el sólido blanco y se secó al vacío para dar el producto en bruto (300 mg, rendimiento de 50%). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,26 (s, 3H), 8,12 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 12,61 (s, 1H). LCMS: calculada $C_{12}H_{10}N_4O_3S$ 290,05, experimental 291,2 (MH^+).

477

474

Paso 3: Preparación de 4-Cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

Se colocó una barra de agitación en un balón de 50 ml equipado con un condensador de reflujo y un septo de entrada de N_2, 1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (93 mg, 0,32 mmol), dimetilanilina (0,3 ml) y $POCl_3$ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 5 minutos y se llevó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo rápidamente con CH_2Cl_2. Luego, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc : Hex= 1:1), se obtuvieron 4 mg de producto (rendimiento del 27 %). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,29 (s, 3H), 8,19 (d, 2H), 8,53 (d, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). LCMS calculada $C_{12}H_9ClN_4O_2S$ 308,01, experimental 309,1 (MH^+).

Paso 4: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A1).

En un vial de reacción de 16 ml, se colocó hidruro de sodio (7,8 mg, 60% en aceite, 0,195 mmol) y 0,5 ml de THF. Se agregó ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (10 mg, 0,0487 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 20 min bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, seguido por el agregado lento de 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (10 mg, 0,0325 mmol). Después de agitar durante una noche bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, toda la cloropirazolpirimidina de partida se había transformado, según lo indicado mediante LCMS. Luego, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando EtOAc 50%/ Hex como eluyente. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,86 (m, 2H),

476

475

5,60 (m, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,61 (d, 2H), 8,66 (s, 1H). LCMS: calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473,17, experimental 474,4 (MH^+)

Ejemplo 9.2: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A2).

Paso 1: Preparación de 5-Amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento general mencionado anteriormente en el Ejemplo 9.1, se sintetizó el compuesto del título 5-amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo empleando 1-etoxietilidenmalononitrilo y clorhidrato de 4-(metilsulfonil)fenilhidrazina como un sólido amarillo. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,18(s, 3H), 3,26(s, 3H), 6,94 (s, 2H), 7,9(d, 2H), 8,03(s, 2H). LCMS: se calculó $C_{12}H_{12}N_4O_2S$ 276,07, experimental 277,1 (MH^+)

Paso 2: Preparación de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol.

Siguiendo el procedimiento general descripto en el Ejemplo 9.1, se preparó y aisló el compuesto del título 1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol. ^1H RMN (DMSO-d_6/$CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,54 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 8,02 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 12,41(s, 1H). LCMS: calculada para $C_{13}H_{12}N_4O_3S$ 304,06, experimental 305,1 (MH^+).

Paso 3: Preparación de 4-Cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

Siguiendo el procedimiento general en el Ejemplo 9.1, se aisló el compuesto del título y se purificó mediante cromatografía flash en columna. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,84 (s, 3H), 3,011 (s, 3H), 8,11 (d, 2H), 8,60 (d, 2H), 8,87 (s, 1H). LCMS: calculado para $C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$ 336,04, experimental 337,2 (MH^+).

479

476

Paso 4: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A2).

Se preparó el compuesto **A2** mediante el procedimiento general del Ejemplo 9.1, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,61 (s, 1H). LCMS calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ 487,19, experimental 488,4 (MH^+).

Ejemplo 9.3: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A3).

Paso 1: Preparación de N-[4-Cloro-2-(4-metansulfonil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-acetamida.

A un balón de 50 ml equipado con un condensador de reflujo y un septo de entrada de N_2 se le colocó una barrade agitación, 5-amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (85 mg, 0,31 mmol), cloruro de acetilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de N_2 durante 24 hs a 60 °C. Se eliminó el cloruro de acetilo bajo presión reducida y se lavó el residuo sólido con CH_2Cl_2 y EtOAc y se recolectó mediante filtración. Luego, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc : Hex= 1:1) y se recristalizó a partir de metanol. Se obtuvieron 55 mg de producto (rendimiento de 56 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 10,7 (s, 1H). LCMS: se calculó $C_{14}H_{14}N_4O_3S$ 318,08, experimental 319,1 (MH^+)

Paso 2: Preparación de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona

480

477

En un balón de 50 ml equipado con una barra de agitación y un condensador a reflujo se agregó N-[4-ciano-2-(4-metansulfonil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-acetamida (30 mg, 0,079 mmol), H_2O (0,6 ml), y etanol (1 ml) seguido por solución acuosa de KOH 20 % (0,33 ml). La mezcla de reacción se tornó de color púrpura y se disolvió el sólido después de agregar KOH. Luego se agregó peróxido de hidrógeno (0,25 ml) a la solución anterior. Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se calentó la mezcla de reacción a 75°C durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó lentamente ácido acético hasta que el pH alcanzó un rango entre 6-6,5. Luego se diluyó la mezcla con H_2O y metanol. Se recolectó el precipitado resultante y se lavó con H_2O, metanol, dietiléter y se secó al vacío. El producto en bruto se empleó directamente en el paso siguiente sin otra purificación. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,71 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 8,05 (d, 2H), 8,46 (d, 2H). LCMS: se calculó $C_{14}H_{14}N_4O_3S$ 318,08, experimental 319,1 (MH^+)

Paso 3: Preparación de 4-Cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

Siguiendo el procedimiento general en el Ejemplo 9.1, se aisló el compuestos del título y se purificó mediante cromatografía flash en columna. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 8,10 (d, 2H), 8,61 (d, 2H). LCMS: calculado para $C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$ 336,04, experimental 337,2 (MH^+).

Paso 4: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A3).

Se preparó el compuesto **A3** empleando el procedimiento general en el Ejemplo 9.1, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 5,65 (m,

481

478

1H), 8,05 (d, 2H), 8,59 (d, 2H). LCMS: calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_5S$ 501,2, experimental 502,4 (MH^+).

Ejemplo 9.4: Preparación de Isobutil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A4).

Procedimiento General para la Preparación de Carbamatos

Se agitó una mezcla de Compuesto **A6** (150 mg, 0,367 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,057 ml, 0,44 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en DMF (8 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla y se recolectó el precipitado. Se obtuvo el Compuesto **A4** como un sólido (88%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 1,86-1,98 (m, 3H), 2,11-2,13 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 4H), 5,64-5,68 (m, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,60-8,63 (m, 2H), 8,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473,2, experimental 474,3 (MH^+).

Ejemplo 9.5: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A5)

Se obtuvo el Compuesto **A5** como un sólido (95%) mediante el procedimiento general descripto en el Ejemplo **9.4**. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,94 (sept, 1H), 5,44-5,48 (m, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,60-8,62 (m, 2H), 8,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_5S$ 459,2, experimental 460,3 (MH^+).

Ejemplo 9.6: Preparación de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A6).

Método General de Desprotección

482

479

En un balón de 200 ml se colocó una barrade agitación, Compuesto **A1** (1,2 g), acetonitrilo anhidro (50 ml), y diclorometano (15 ml). Se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 10 minutos. La solución se tornó turbia. Se aisló el precipitado y se purificó mediante HPLC para dar el Compuesto **A6**, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,04 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,61 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H). LCMS: calculado para $C_{17}H_{19}N_5O_3S$ 373,12, experimental 374,1 (MH^+).

Ejemplo 9.7: Preparación de {4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona (Compuesto A7).

Método General de Formación de Amidas

Se colocó en un balón de 500 ml Compuesto **A6** (146 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (300 µl). Se agregó DMF (15 ml) para disolver completamente el material sólido. Se agregó clorhidrato de cloruro de nicotinoílo (96 mg, 0,54 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante una noche bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. Después de que toda la amina de partida se transformó completamente según se indicó mediante LCMS, se detuvo la reacción por medio de la desactivación con agua. Luego, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto **A7**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,06 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,86 (m,1H), 8,11 (d, 2H), 8,28 (s,1H), 8,33 (d,1H), 8,61 (d, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,92 (m, 1H). LCMS calculado para $C_{23}H_{22}N_6O_4S$ 478,14, experimental 479,1 (MH^+)

Ejemplo 9.8: Preparación de butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A48).

Se disolvieron clorhidrato de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 60 mg), cloroformiato de *n*-butilo (0,19

483

480

mmol, 24 µL) y trietilamina (0,51 mmol, 71 µL) en DMF (2 ml) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua seguido por una extracción con acetato de etilo. La eliminación de los solventes orgánicos in vacuo dio el Compuesto **A48** como un sólido blanco (40 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,67 (s, 1H); 8,62 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,62 (h, 1H); 4,12 (t, 2H); 3,92 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,11 (m, 2H); 1,65 (m, 2H), 1,56 (p, 2H); 1,42 (s, 2H); 0,97 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473,55, experimental 474,4 (MH^+).

Ejemplo 9.9: Preparación de ciclopropilmetil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A112).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,25 mmol, 41 mg), y ciclopropilmetanol (0,25 mmol, 20 µL) en DMSO (2 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,18 mmol, 80 mg) y trietilamina (0,54 mmol, 75 µL). Se calentó la mezcla en un microondas durante 5 minutos a 120°C. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. La purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A112** como un sólido blanco (26 mg, 29 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,72 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 4,40 (h, 1H); 4,01 (m, 2H); 3,87 (d, 2H); 3,19 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,07 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,25 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}FN_5O_4S_2$ 505,59, experimental 506,20 (MH^+).

Ejemplo 9.10: Preparación de ciclobutilmetil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A113).

481

481

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,25 mmol, 41 mg), y ciclobutil metanol (0,25 mmol, 24 µL) en DMSO (2 ml) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,18 mmol, 80 mg) y trietilamina (0,54 mmol, 75 µL). Se calentó la mezcla en un microondas durante 5 minutos a 120°C. El progreso de la reacción se monitoreó con cromatografía en capa delgada y LCMS. La purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A113** como un sólido blanco (29 mg, 31%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,71 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 4,37 (h, 1H); 4,00 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 2,12 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,73 (m, 4H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}FN_5O_4S_2$ 519,61, experimental 520,3 (MH^+).

Ejemplo 9.11: Preparación de 2-ciclopropil-etil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A114).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,25 mmol, 41 mg), y 2-ciclopropil-etanol (0,25 mmol, 32 µL) en DMSO (2 ml) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,18 mmol, 80 mg) y trietilamina (0,54 mmol, 75 µL). Se calentó la mezcla en un microondas durante 5 minutos a 120 ^{0}C. El progreso de la reacción se monitoreó con cromatografía en capa delgada y LCMS. La purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A114** como un sólido blanco (35 mg, 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,71 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,86 (m, 3H); 4,37 (m, 1H); 4,10 (t, 2H); 3,96 (sancho, 2H); 3,19 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,39 (m, 2H); 1,00 (m, 2H); 0,65 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}FN_5O_4S_2$ 519,61, experimental 520,3 (MH^+).

482

Ejemplo 9.12: Preparación de (5-Bromo-furan-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A115).

Se agregaron cloruro de oxalilo (0,51 mmol, 45 µL) y DMF (cantidad catalítica) a ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico (0,18 mmol, 36 mg) en diclorometano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción se durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes orgánicos con ayuda de vacío. Se redisolvió el concentrado en diclorometano y se agregaron clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,16 mmol, 70 mg) y trietilamina (0,47 mmol, 66 µL) y se agitaron durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó con cromatografía den capa delgada y LCMS. La purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A115** como un sólido blanco (45 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,74 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 7,00 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 4,50 (h, 1H); 4,34 (m, 2H); 3,42 (s ancho, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,28 (m, 2H); 1,85 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{19}BrFN_5O_4S_2$ 580,45, experimental 582,3 (MH^+).

Ejemplo 9.13: Preparación de pentil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A117).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,51 mmol, 83 mg), y *n*-pentanol (0,51 mmol, 56 µL) en DMSO (1 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) y se calentaron en un microondas a 120°C durante 6 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La eliminación de solventes

483

orgánicos *in vacuo* y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A117** como un sólido blanco (33 mg, 32 %). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ 487,57, experimental 488,20 (MH^+).

Ejemplo 9.14: Preparación de 1-etil-propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A118).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,51 mmol, 83 mg), y pentan-3-ol (0,51 mmol, 56 µL) en DMSO (1 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) y se calentaron en un microondas a 120°C durante 6 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos in vacuo y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A118** como un sólido blanco (14 mg, 14 %). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ 487,57, experimental 488,20 (MH^+).

Ejemplo 9.15: Preparación de 2-etil-butil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A119).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,51 mmol, 83 mg), y 2-etil-butan-1-ol (0,51 mmol, 52 mg) en DMSO (1 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) y se calentaron en un microondas a 120°C durante 6 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos *in vacuo* y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A119** como

487

484

un sólido blanco (38 mg, 36 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}N_5O_5S$ 501,60, experimental 502,3 (MH^+).

Ejemplo 9.16: Preparación de ciclopentilmetil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A120).

Se disolvieron di-imidazol-1-il-metanona (0,51 mmol, 83 mg), y ciclopentil-metanol (0,51 mmol, 51 mg) en DMSO (1 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) y se calentaron en un microondas a 120°C durante 6 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos in vacuo y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A120** como un sólido blanco (30 mg, 29 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{29}N_5O_5S$ 499,58, experimental 500,4 (MH^+).

Ejemplo 9.17: Preparación de 2,2-dimetil-propil éster del ácido 4-[1-(4-Metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A124).

Se disolvieron clorhidrato de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg), cloroformiato de neopentilo (0,25 mmol, 37 µL) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) en DMF (2 ml) y se agitaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua. Se extrajo el producto con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos in vacuo y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A124** como un sólido blanco (28 mg, 27 %). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ 487,57, experimental 488,20 (MH^+).

485

Ejemplo 9.18: Preparación de (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A125).

Se disolvieron ácido 5-Butil-piridin-2-carboxílico (92 mg, 0,51 mmol) y cloroformiato de isopropilo (70µL, 0,51 mmol) en DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 40 min. Luego se agregaron clorhidrato de 1-(4-Metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (70 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (72 µL, 0,51 mmol) y se continuó agitando durante 24 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. La eliminación de solventes orgánicos in vacuo y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A125** como un sólido blanco (13 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$ 534,63, experimental 535,20 (MH^+).

Ejemplo 9.19: Preparación de (4-Difluorometoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A193).

Se agitaron juntos ácido 4-difluorometoxi-benzoico (527 mg, 2,8 mmol) y HATU (1,06 g, 2,8 mmol) en DMF a temperatura ambiente durante 30 min. Después se agregaron clorhidrato de 1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (800 mg, 1,87 mmol) y trietilamina (785 µL, 5,61 mmol). Se permitió que la mezcla resultante se agite durante 24 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. La eliminación de solventes orgánicos in vacuo y y la purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A193** como un sólido beige (127 mg, 32%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{22}F_2N_5O_5S$ 561,53, experimental 562,2 (MH^+)

Ejemplo 9.20: Preparación de 1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A198).

484

Paso 1: Preparación de *N*-hidroxi-isobutiramidina.

Se combinó una solución de isobutironitrilo (276 g, 4,0 mol) en EtOH (2,0 L) con hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 1,1 L, 16 mol), y se calentó a reflujo durante 5 h. Luego se retiró el solvente in vacuo, y se eliminó el agua residual lazeotrópicamente con tolueno. Luego el residuo se retomó en CH_2Cl_2, se secó sobre $MgSO_4$, y se eliminó el solvente para dar un sólido blanco (402 g, rendimiento de 98%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,94 (br s, 1 H), 4,55 (br s, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H, *J* = 7,1 Hz).

Paso 2: Preparación de 1-ciano-4-hidroxipiperidina.

Se equipó una matraz de 3 bocas, de 5 litros, con agitación mecánica, un condensador de reflujo y un embudo de adición de polvo. Se agregó bicarbonato de sodio (840 g, 10 mmol) por medio del embudo para polvo mientras se agitaba, luego se agregó gradualmente agua (ca. 300-400 ml) mientras se agitaba vigorosamente para formar una mezcla pastosa uniforme y espesa. Luego se colocó el matraz en un baño de hielo y se agregó una solución de 4-hidroxipiperidina (506 g, 5,00 mol) en CH_2Cl_2 (1,0 L), y se mezclaron los contenidos vigorosamente mientras se enfriaba. Se agregó gota a gota una solución de bromuro de cianógeno (640 g, 6,0 mol) en CH_2Cl_2 (600 ml) durante 2 horas, y se continuó agitando durante 30 min adicionales. Se eliminó el baño de hielo y se remplazó el agitador mecánico por un agitador magnético y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El matraz se sometió nuevamente a agitación mecánica y se agregó carbonato de sodio (100 g) para garantizar la neutralización completa. Se agregó $MgSO_4$ (500 g) y se continuó agitando vigorosamente durante 15 min. se filtró la suspensión resultante, enjuagando con CH_2Cl_2 (2,0 L). Al eliminar el solvente se obtuvo un aceite viscoso color ámbar claro para dar 1-ciano-4-hidroxipiperidina (574 g, rendimiento de 91%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,80

487

(m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (br s, 1 H), 1,62 (m, 2 H); MS *m/z* 212,1 (M^+).

Paso 3: Preparación de 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol.

En una variación del método descripto por Yarovenko *et al*, (Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **1991**, *40*, 1924) se agregó $ZnCl_2$, (1 N en éter, 120 ml, 120 mmol) gota a gota durante 15 min a una solución agitada magnéticamente de *N*-hidroxi-isobutiramidina (12,2 g, 120 mmol) e 4-hidroxi-piperidin-1-carbonitrilo (12,6 g, 100 mmol) en acetato de etilo (500 ml). Inmediatamente después de la adición se formó un precipitado, y en un punto la barra de agitación se inmovilizó en la matriz requiriendo que la reacción se agitara manualmente durante el resto de la adición. Después de dejar reposar durante 15 min, se decantó el sobrenadante y se filtró y se enjuagó el residuo dos veces con éter, dando un precipitado blanco y duro que se recolectó mediante filtración. Este material se retomó en HCl conc. (50 ml), se diluyó a 4 N con EtOH (100 ml), y se calentó a reflujo durante 1 h. Al enfriarse, se eliminó un precipitado blanco mediante filtración, luego el filtrado se redujo a 50 ml y se diluyó con 100 ml de agua. Se agregó Na_2CO_3 sólido hasta basicidad de la mezcla , se agregó CH_2Cl_2 y se filtró la mezcla resultante, enjuagando con CH_2Cl_2, Se separó el extracto orgánico, se secó sobre $MgSO_4$, y se eliminó el solvente para dar un aceite viscoso ámbar como 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (15,0 g, rendimiento del 71%): ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 3,95 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,34 (br s, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, *J* = 7,1 Hz); MS *m/z* 212,3 (M^+).

Paso 4: Preparación de 1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A198).

491

488

Se agitaron 1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (338 mg, 1,6 mmol) e hidruro de sodio (87 mg, 3,66 mmol) juntos en THF seco (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó 4-Cloro-1-(2-fluoro-. 4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina y se continuó la agitación de la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Su progreso se monitoreó mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. Se trató la mezcla con agua y se extrajo el compuesto deseado con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica in vacuo. La purificación mediante HPLC dio el Compuesto **A198** deseado como un sólido blanco (600 mg, 98%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}FN_7O_4S$ 501,53, experimental 502,2 (MH^+).

Ejemplo 9.21: Preparación de 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (Compuesto A94).

Método General de Alquilación

En un balón de 10 ml equipado con una entrada de N_2 se colocó una barrade agitación, 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (43 mg, 0,1 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y DMF (1 ml). Se agregó 2-Bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (30 mg, 0,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la solución resultante y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto **A94**, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,43 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,96 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{23}F_4N_5O_5S$ 593,14, experimental 594,3 (MH^+).

492

489

Ejemplo 9.22: Preparación de 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto A95).

Se preparó el Compuesto **A95** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9,21; purificándolo mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,43 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 8,01 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{23}F_2N_5O_4S$ 527,14, experimental 528,3 (MH^+).

Ejemplo 9.23: Preparación de 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona (Compuesto A96).

Se preparó el Compuesto **A96** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9,21; purificándolo mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,46 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 8,11 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,68 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{23}FN_6O_4S$ 510,15, experimental 511,3 (MH^+).

Ejemplo 9.24: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A74); e Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A129).

Paso 1: Preparación de 5-Amino-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Se disolvieron (2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-hidrazina (1 g, 4,89 mmol) y metóxido de sodio (30 mg, 0,489 mmol) en metanol bajo atmósfera de N_2 a

490

temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min y se agregó 2-etoximetilen-malononitrilo (0,6 g, 4,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se llevó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida; se suspendió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró el solvente, dando 5-amino-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo (1,2 g, 87,5%). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm): 7,96 (d, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,74 (m, 1H); 6,89 (s, 2H); 3,24(s, 3H). Masa exacta calculada para $C_{11}H_9FN_4O_2S$ 280,04, experimental 281,30 (MH^+, 100%).

Paso 2: Preparación de 1-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol.

Se suspendió 5-amino-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,2 g, 4,28 mmol) en ácido fórmico (20 ml, 530 mmol) y agua (2 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregaron 15 ml de agua, causando la precipitación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,774 g, 58,6%) en forma de un sólido blanco. El sólido se recuperó por filtración y se lavó completamente con agua, metanol y éter. El polvo se mantuvo a alto vacío durante una noche. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,4 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,82 (m, 2H); 3,21(s, 3H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_9FN_4O_3S$ 308,04, experimental 309,30 (MH^+, 100%).

Paso 3: Preparación de 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

Se suspendió 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,774 g, 2,51 mmol) en $POCl_3$ (23 ml, 251 mmol) y dimetilanilina (0,69 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El solvente se concentró a presión

490

491

reducida y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice. El producto eluyó utilizando acetato de etilo 5%/ diclorometano. La eliminación del solvente dio 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido blanco (0,781 g, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm): 9,14 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,24 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 3,55(s, 3H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_8ClFN_4O_2S$ 326, experimental 327,2 (MH^+, 100%).

Paso 4: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A74).

En un balónbalón de 500 ml equipado con un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, NaH (60% en aceite mineral, 1,8 g, 45,6 mmol) y ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,53 g, 7,6 mmol). Se agregó THF (anhidro, 80 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se agitó alrededor de 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó en una porción 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (2,5 g, 7,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente y la mezcla pastosa resultante se tornó levemente amarillenta. Se agregó CH_2Cl_2 a la mezcla pastosa y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc 50%/ hexano dio el compuesto A74 en forma de un sólido blancuzco. Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_5O_5S$: 491,16, experimental 492,1 (MH^+).

Paso 5: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A238).

En un balón de 500 ml se colocó una barra de agitación, el compuesto A74 (4,00 g), acetonitrilo (80 ml), y diclorometano (24 ml). Se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (24 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se tornó turbia. El precipitado se aisló y se

495

492

secó al vacío para dar 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$: 391,11, experimental 392,1 (MH^+).

Paso 6: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A129).

En un balón de 50 ml se colocó 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (80 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (200 µl). Se agregó DMF (3 ml) para disolver completamente el material sólido. El matraz de reacción se introdujo en un baño de hielo. Se agregó cloroformiato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 0,22 ml) a la solución y la mezcla se agitó 2 horas en atmósfera de N_2 a 0°C. Después que toda la amina de partida se transformótransformó completamente como se indicó mediante LCMS, la reacción se detuvo desactivándoladesactivándola con agua. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A129). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,9 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_5S$: 477,15, experimental 478,2 (MH^+).

Ejemplo 9.25: Preparación de (4-etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A135).

Procedimiento General para la Preparación de Amidas.

En un recipiente de reacción de 50 ml equipado con una entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, ácido 4-etil-piridin-2-carboxílico, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (180 mg) y DMF (15 ml).

496

493

La mezcla se agitó 20 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. Se agregaron 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (310 mg) y trietilamina (403 µl). Después de agitar 3-8 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró para dar el compuesto A135 en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,35 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,73 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{25}FN_8O_4S$ 524,16, experimental 525,2 (MH^+).

Ejemplo 9.26 Preparación de (5-bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A139).

El compuesto **A139** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, y se purificó mediante HPLC preparativa. Masa exacta calculada para $C_{23}H_{20}BrFN_8O_4S$ 574,04, experimental 575,2 (MH^+).

Ejemplo 9.27 Preparación de (5-etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A183).

El compuesto **A183** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,37 (t, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,06 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{25}FN_8O_4S$ 524,16, experimental 525,2 (MH^+).

493

494

Ejemplo 9.28: Preparación de (4-etoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A184).

En un balón de 50 ml equipado con una entrada de N_2 se colocó 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (50 mg, 0,117 mmol) y trietilamina (65 µl) y THF (0,8 ml). El matraz de reacción se introdujo en un baño de hielo. Se agregó cloruro de 4-etoxi-benzoílo (24 mg, 0,129 mmol) a la solución y la mezcla se agitó 2 horas en atmósfera de N_2 a 0°C. Después que toda la amina de partida se transformó completamente como se indicó mediante LCMS, la reacción se detuvo desactivándola con agua. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc como eluyente para dar el Compuesto A184. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,43 (t, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,92 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{28}FN_5O_5S$ 539,16, experimental 540,2 (MH^+).

Ejemplo 9.29: Preparación de (5-butil-piridin-2-il)-{4-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A190).

El compuesto **A190** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,96 (t, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,76 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,63 (s,1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{29}FN_6O_4S$ 552,20, experimental 553,4 (MH^+).

498

495

Ejemplo 9.30 Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona (Compuesto A192)

Paso 1: Preparación de 5-isopropoximetil-piridin-2-carbonitrilo

En un tubo de reacción de microondas se colocó 2-cloro-5-isopropoximetil-piridina (0,12 g, 0,66 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,077 g, 0,66 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)dipaladio (76 mg, 0,066 mmol), DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 5 minutos. La mezcla resultante se trató con CH_2Cl_2/H_2O. La capa de CH_2Cl_2 se secó y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc 30%/ hexano. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 3,73 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{10}H_{12}N_2O$ 176,09, experimental 177,2 (MH^+).

Paso 2: Preparación de ácido 5-isopropoximetil-piridin-2-carboxílico

En un balón de 25 ml se colocó etanol (4ml), solución de 5-isopropoximetil-piridin-2-carbonitrilo (1g, 5,7 mmol). Se agregó una solución de KOH (1,6 g, 28,36 mmol) en etanol (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla tipo gel resultante se agregó H_2O y se acidificó con 6 ml de HCl 10%. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar el ácido 5-isopropoximetil-piridin-2-carboxílico en bruto. El producto en bruto se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna utilizando MeOH 20%/ CH_2Cl_2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 3,74 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,60 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{10}H_{13}NO_3$ 195,09, experimental 196,2 (MH^+).

Paso 3: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona (Compuesto A192).

496

El compuesto **A192** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (d,6H), 1,96 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,73 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,63 (s,1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{30}FN_5O_5S$ 567,20, experimental 568,4 (MH^+).

Ejemplo 9.31: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona (Compuesto A194).

Paso 1: Preparación de ácido 5-isopropoxi-piridin-2-carboxílico

Se preparó ácido 5-isopropoxi-piridin-2-carboxílico de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.30 y se purificó mediante cromatografía en columna. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,41 (d, 6H), 4,70 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,24 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_9H_{11}NO_3$ 181,07, experimental 182,2 (MH^+).

Paso 2: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona (Compuesto A194).

El compuesto **A194** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,42 (d, 6H), 2,06 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,64 (s,1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{27}FN_6O_5S$ 554,17, experimental 555,4 (MH^+).

Ejemplo 9.32: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A201).

500

497

En un balón de 50 ml equipado con un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, NaH (60% en aceite mineral, 364 mg, 0,91 mmol) y 5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (215 mg, 0,91 mmol). Se agregó THF (anhidro, 3 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se agitó alrededor de 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó en una porción 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (297 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente y la mezcla pastosa resultante se tornó levemente amarillenta. Se agregó CH_2Cl_2 a la mezcla pastosa y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante HPLC preparativa dio el producto deseado en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,36 (d, 6H), 2,17 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{28}FN_5O_4S$ 525,18, experimental 526,2 (MH^+)

Ejemplo 9.33: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin4-iloxi]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A203).

El compuesto **A203** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.32, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,46(m, 2H), 2,50(m, 2H), 3,14(s, 3H), 3,60(m, 2H), 3,78(m, 2H), 5,79(m, 1H), 7,36(d, 2H), 7,57(d, 2H), 7,95(m, 3H), 8,40(s, 1H), 8,66(s,1H),11,15(m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{21}F_4N_5O_4S$ 551,13, experimental 552,2 (MH^+).

Ejemplo 9.34: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A207).

504

498

El compuesto **A207** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.32, y se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,29(m, 2H), 2,49(m, 2H), 3,14(s, 3H), 3,48(m, 2H), 3,73(m, 2H), 5,74(m, 1H), 7,06(d, 1H), 7,14(s, 1H), 7,27(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,95(m, 3H), 8,38(s, 1H), 8,66(s,1H), 8,82(m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{21}F_4N_5O_4S$ 551,13, experimental 552,2 (MH^+).

Ejemplo 9.35: Preparación de 5'-fluoro-4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A130).

Procedimiento General para aminación catalizada por paladio de bromuros de arilo con el nitrógeno de la piperidina.

A un recipiente de microondas cónico de 5 ml se agregó secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (2,5% mol), tetrafluoroborato de 1,3-bis(2,6-di-i-propilfenil)-4,5-dihidroimidazolio (5 moles%), dioxano (anhidro, se agregó 1 ml por 0,3 mmol de sustrato de piperidina), (1,0 equiv.), bromuro de arilo (0,9-1,3 equiv.), y KO*t*-Bu (solución 1,0 M en THF, 3,5 equiv.). El recipiente se selló bajo atmósfera de N_2 y se calentó mediante irradiación por microondas a 120°C hasta 130 °C durante 10-40 min (como se monitoreó mediante LC/MS). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (25 mL) y H_2O (25 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la capa acuosa se reextrajo con EtOAc (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Los productos se purificaron mediante HPLC de fase reversa: columna C18 Phenomenex® Luna (10 µ, 250 × 21,2 mm), 5% (v/v) de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 95% de H_2O, 20 ml/min, λ = 280 nm.

HPLC/MS para 5'-fluoro-4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A130):

502

499

Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% de v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,79 min, ESI^+ = 387,3 (M + H).

Ejemplo 9.36: Preparación de 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A131).

El compuesto **A131** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.35 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,82 min, ESI^+ = 465,2 (M + H).

Ejemplo 9.37: Preparación de 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil (Compuesto A132).

El compuesto **A132** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.35 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 3,00 min, ESI^+ = 519,3 (M + H).

Ejemplo 9.38: Preparación de (5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A138).

El compuesto **A138** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.35 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: columna C18 Discovery® (5µ, 50 × 2,1 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 0,75 ml/min, t_r = 1,62 min, ESI^+ = 468,3 (M + H).

503

500

Ejemplo 9.39: Preparación de (6-cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A143).

Procedimiento general para acoplamiento de clorhidrato de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina con ácidos carboxílicos.

A una solución de clorhidrato de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (35 mg, 0,086 mmol) en DMF (1,5 ml) y Et_3N (45 µL, 0,33 mmol) se agregó el ácido carboxílico deseado, para el compuesto A143 el ácido deseado fue el ácido 6-cloro-nicotínico (0,11 mmol, 1,3 equiv), seguido de HATU (49 mg, 0,129 mmol). Las reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante toda una noche, se diluyeron con CH_3CN y se filtraron. Los compuestos se purificaron directamente mediante HPLC de fase reversa: columna C18 Phenomenex® Luna (10 µ, 250 × 21,2 mm), 5% (v/v) de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 95% de H_2O, 20 ml/min, λ = 280 nm.

HPLC/MS para (6-cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A143); Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,56 min, ESI^+ = 513,0 (M + H).

Ejemplo 9.40: Preparación de (5-cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A144).

El compuesto **A144** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene

804

501

1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,61 min, ESI^+ = 513,0 (M + H).

Ejemplo 9.41: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona (Compuesto A145).

El compuesto **A145** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,58 min, ESI^+ = 550,1 (M + H).

Ejemplo 9.42: Preparación de (2-cloro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A146).

El compuesto **A146** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,58 min, ESI^+ = 513,1 (M + H).

Ejemplo 9.43: Preparación de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A147).

El compuesto **A147** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,35 min, ESI^+ = 524,3 (M + H).

502

Ejemplo 9.44: Preparación de (4-cloro-3-nitro-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A148).

El compuesto **A148** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,83 min, ESI^+ = 557,3 (M + H).

Ejemplo 9.45: Preparación de 1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona (Compuesto A149).

El compuesto **A149** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,75 min, ESI^+ = 458,0 (M + H).

Ejemplo 9.46: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A150).

El compuesto **A150** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,70 min, ESI^+ = 545,4 (M + H).

Ejemplo 9.47: Preparación de (2-hidroxi-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A151).

606

503

El compuesto **A151** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,95 min, ESI^- = 495,3 (M + H).

Ejemplo 9.48: Preparación de (5,6-dicloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A152).

El compuesto **A152** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,81 min, ESI^+ = 546,9 (M + H).

Ejemplo 9.49: Preparación de (5-bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A153).

El compuesto **A153** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,66 min, ESI^+ = 559,2 (M + H).

Ejemplo 9.50: Preparación de Ácido 5-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotínico (Compuesto A154).

El compuesto **A154** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene

504

1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,04 min, ESI^+ = 523,3 (M + H).

Ejemplo 9.51: Preparación de (1H-imidazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A155).

El compuesto **A155** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,73 min, ESI^+ = 468,3 (M + H).

Ejemplo 9.52: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A157).

El compuesto **A157** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,08 min, ESI^+ = 548,3 (M + H).

Ejemplo 9.53: Preparación de (6-isobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A158).

El compuesto **A158** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,58 min, ESI^+ = 550,1 (M + H).

508

505

Ejemplo 9.54: Preparación de (6-etilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A159).

El compuesto **A159** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,96 min, ESI^+ = 522,3 (M + H).

Ejemplo 9.55: Preparación de (6-ciclobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A160).

El compuesto **A160** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,15 min, ESI^+ = 548,4 (M + H).

Ejemplo 9.56: Preparación de (6-isopropilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A161).

El compuesto **A161** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,05 min, ESI^+ = 536,2 (M + H).

Ejemplo 9.57: Preparación de [6-(1-etil-propilamino)-piridin-3-il]-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A162).

506

El compuesto **A162** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,13 min, ESI^+ = 550,2 (M + H).

Ejemplo 9.58: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(1-propil-butilamino)-piridin-3-il]-metanona (Compuesto A163).

El compuesto **A163** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,40 min, ESI^+ = 578,5 (M + H).

Ejemplo 9.59: Preparación de 5-benciloxi-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona (Compuesto A164).

El compuesto **A164** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,64 min, ESI^+ = 602,3 (M + H).

Ejemplo 9.60: Preparación de benzo[c]isoxazol-3-il-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A165).

El compuesto **A165** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Columna ODS-A C18 Waters® YMC™ (5 µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene

540

507

1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,85 min, ESI^+ = 519,4 (M + H).

Ejemplo 9.61: Preparación de (4-cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A166).

El compuesto A166 se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,62 min, ESI^+ = 513,2 (M + H).

Ejemplo 9.62: Preparación de 1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona (Compuesto A168).

A una solución de clorhidrato de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (30,0 mg, 0,073 m mmol) y Et_3N (35 µl) en dioxano (1,5 ml) se agregó bromometil etil cetona (22 µl, 0,219 mmol). La mezcla se calentó mediante irradiación por microondas a 100°C durante 10 min. La mezcla se diluyó con CH_3CN (3 ml) y se purificó mediante HPLC de fase reversa: columna C18 Phenomenex® Luna (10 µ, 250 × 21,2 mm), 5% (v/v) de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 95% H_2O, 20 ml/min, λ = 214 nm para dar el compuesto A168 (7,8 mg, 0,014 mmol, 19% de rendimiento) aislado en forma de un sólido blanco. HPLC/MS: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,69 min, ESI^+ = 444,3 (M + H).

Ejemplo 9.63: Preparación de 2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piran-4-ona (Compuesto A182).

541

508

El compuesto **A182** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.39 y se purificó mediante HPLC preparativa. HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 columna (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,14 min, ESI^+ = 496,2 (M + H).

Ejemplo 9.64: Preparación de 5'-bromo-4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A206); y 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (Compuesto A208).

Paso 1: Preparación de procedimiento general para sustitución aromática de 2-cloropiridinas con 4-hidroxipiperidina.

Una solución de piperidin-4-ol (100 mg, 0,99 mmol), la 2-cloropiridina deseada (0,99 mmol, 1,0 equiv.), y DIPEA (345 µL, 1,98 mmol) en isopropanol (1,5 ml) se calentó mediante irradiación por microondas a 160 °C durante 2,5 h. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol deseado (utilizando 5-bromo-2-cloropiridina, se aisló 5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol con un 27% de rendimiento, 69,1 mg, 0,27 mmol; utilizando 5-trifluorometil-2-cloropiridina, se aisló 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol con un 62% de rendimiento, 150,1 mg, 0,61 mmol).

HPLC/MS para 5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,17 min, ESI^+ = 258,9 (M + H).

HPLC/MS para 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol: columna C18 Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene

542

509

1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 1,47 min, ESI^+ = 247,1 (M + H).

Paso 2: Preparación del procedimiento general de adición de una hidroxil piperidina a 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

A una solución del 5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol deseado (69 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1,5 ml) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente se agregó NaH (60% p/p dispersión en aceite mineral, 25 mg, 0,62 mmol, 2,3 equiv.). Después de agitar durante 5 min se agregó 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (64,1 mg, 0,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (0,5 ml) y CH_3CN (3,0 ml) y se purificó directamente mediante HPLC de fase reversa: columna C18 Phenomenex® Luna (10 µ, 250 × 21,2 mm), 5% (v/v) CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 95% H_2O, 20 ml/min, λ = 214 nm para dar el compuesto A206 (2,5 mg, 0,0056 mmol, 3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Compuesto A206: Preparación de HPLC/MS: C18 columna Alltech® Prevail (5µ, 50 × 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 3,5 ml/min, t_r = 2,78 min, ESI^+ = 531,2 (M + H).

Compuesto A208: Preparación de HPLC/MS: columna C18 Discovery® (5µ, 50 × 2,1 mm), 5% v/v de CH_3CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H_2O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH_3CN en H_2O, 0,75 ml/min, t_r = 2,86 min, ESI^+ = 519,3 (M + H).

Ejemplo 9.65: Preparación de clorhidrato de 1-[2-flu ro-4-(metansulfonil)fenil]-4-[[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinil]oxi]-1*H*-pirazol-[3,4-d]pirimidina (Compuesto A135).

543

510

Paso 1: Preparación de (RS)-3-hidroxi-1-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiaz l-5-il)metil]pirrolidina.

Una mezcla de 5-clorometil-3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol (1,6 g, 10 mmol) y (RS)-3-hidroxipirrolidina (960 mg, 11 mmol) se combinaron puras, se diluyeron con MeCN (10 ml), y se agregó K_2CO_3 (2,75 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 1 hora, y se filtró después del enfriamiento. El solvente se eliminó y el residuo se retomó en CH_2Cl_2 y se enjuagó con agua. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, el solvente se eliminó, y el residuo se retomó en éter y se filtró para eliminar una pequeña cantidad de subproducto de amonio cuaternario. La eliminación del solvente a partir del filtrado dio (RS)-3-hidroxi-1-[(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirrolidina en forma de aceite color ámbar (1,72 g, 82% de rendimiento): ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 4,76 (d, 1 H, *J* = 4,5 Hz), 4,19 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,25 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz); MS *m/z* 212,1 (M^+).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 1-[2-flu ro-4-(metansulfonil)fenil]-4-[[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinil]oxi]-1*H*-pirazol-[3,4-d]pirimidina (Compuesto A136).

Una solución de 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (422 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó a una suspensión agitada de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 480 mg, 12 mmol) en THF anhidro bajo atmósfera de N_2. Después de agitar durante 10 min, se agregó 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (654 mg, 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La reacción luego se desactivó con agua y se extrajo con éter. El extracto orgánico se enjuagó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente se eliminó. El residuo se trituró en éter caliente (3 X 10 ml), y los lavados con éter se decantaron, se combinaron y se redujeron en volumen. La cristalización a partir de éter/CH_2Cl_2 4:1 dio 425 mg de un sólido

54

511

blanco. El filtrado se combinó con el residuo a partir de los lavados con éter y se sometió a cromatografía flash (NH_3 7N 0,5%/ MeOH en CH_2Cl_2) para suministrar 100 mg adicionales del producto, para un rendimiento total de 525 mg (53% de rendimiento). El producto se colocó en CH_2Cl_2 y se trató con HCl 1N /éter (3,0 ml), luego el solvente se eliminó para suministrar el compuesto A136 en forma de un polvo blanco (570 mg): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,62(s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,95 (m, 3 H), 5,81 (m, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 3,10 (m, 3 H), 2,79 (m,1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H, *J* = 6,8 Hz); MS *m/z* 502,0 (M^+).

Ejemplo 9.66: Preparación de 1-[4-(metansulfonil)fenil]-4-[[1-[(4-trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinil]oxi]-1*H*-pirazol-[3,4-d]pirimidina (Compuesto A202).

Paso 1: Preparación de 4-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-)-fenilpiperidina.

Una mezcla de 4-(trifluorometoxi)bromobenceno (2,41 g, 10,0 mmol), 4-hidroxipiperidina (1,21 g, 12,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (137 mg, 0,15 mmol), y 2-(di-*t*-butilfosfin)bifenilo (107 mg, 0,36 mmol) en atmósfera de N_2 se combinó con bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 22 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con HCl 1N (35 ml) a pH 7, La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml), y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (2% de amoníaco metanólico 7N en CH_2Cl_2), y se obtuvo un sólido ámbar ceroso al cabo de la eliminación del solvente (1,4 g, 54% de rendimiento): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,02 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz), 6,83 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 3,79 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,49 (s, 1 H); MS *m/z* 261,9 (M^+).

546

512

Paso 2: Preparación de 1-[4-(metansulfonil)fenil]-4-[[1-[(4-trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinil]oxi]-1*H*-pirazol-[3,4-d]pirimidina (Compuesto A202).

El compuesto **A202** se sintetizó a partir de 4-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-)-fenilpiperidina y 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina mediante un método similar al descripto en el Ejemplo 9.65, sin embargo después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, calentando a 65°C durante 1 hora fue necesario completar la reacción. La reacción se trató del mismo modo, pero el aislamiento de la base libre se logró por cristalización a partir de EtOAc. Al cabo de la preparación del clorhidrato se obtuvo un sólido blanco (570 mg, 50% de rendimiento): ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,82(s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, 2 H, *J* = 9,4 Hz), 8,16 (d, 2 H, *J* = 9,4 Hz), 7,55 (m, 2 H), 7,41 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz), 5,71 (m, 1 H), 3,71 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 2,19 (m, 2 H); MS *m/z* 534,2 (M^+).

Ejemplo 9.67: Preparación de (Compuesto A238).

El compuesto **A203** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.6 en forma de un sólido. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$ 391,1, experimental 392,2 (MH^+).

Ejemplo 9.68: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[-(2-flu ro-4-metansulfonil-fenil)-1*H*-pirazol[3,*4-d*]-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto 107).

A una solución de ter-butil éster del ácido 4-mercapto-piperidin-1-carboxílico (3,09 g, 14,22 mmol) en DMF (50 ml) se agregó K_2CO_3. Después de 45 minutos de agitar a temperatura ambiente, se agregó 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (4,65 g, 14,22 mmol). Después de 1 hora de agitación la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Parte del producto se rompió en la capa orgánica. Éste se recolectó por filtración.

544

573

La capa orgánica restante se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto A107 en forma de un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,48 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,18 (2H, m), 3,20-3,13 (5H, m), 3,99 (2H, m), 4,42 (1H, m), 7,95 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,78 (1H, s). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_5O_4S_2$ 507,1, experimental 508,3 (MH^+).

Ejemplo 9.69: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A214).

Se trató ter-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (3,54 g, 6,97 mmol) con HCl 4M en 1,4-dioxanos (40 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se recolectó por filtración clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina. A una mezcla de clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (3,0 g, 6,76 mmol) en DMF (27 ml) se agregó trietilamina (2,05 g, 20,28 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se agregó a la reacción cloroformiato de isopropilo (7,44 mmol) en forma de una solución 1,0 M en tolueno y la reacción se agitó durante dos horas. Los clorhidratos se habían quebrado y se eliminaron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (4x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto A214 en forma de un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,77 (2H, m), 2,18 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,21 (2H, m), 4,04 (2H, m), 4,48-4,40 (1H, m), 4,99-4,90 (1H, m), 7,98-7,92 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,79 (1H, s). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_4S_2$ 493,1, experimental 494,3 (MH^+).

Ejemplo 9.70: Preparación del procedimiento general de acoplamiento de ácidos con una amina.

514

Una solución del ácido carboxílico (0,139 mmol) y HATU (53 mg, 0,139 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución se agregó trietilamina (34 mg, 0,332 mmol) y una amina, tal como, 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (40 mg, 0,107 mmol). Después de someter a agitación durante toda una noche a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 1M (5 ml), seguido de agua (3x 5 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, Las capas orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC para suministrar el compuesto deseado en forma de sal de TFA.

Los siguientes compuestos representativos de la presente invención se prepararon de manera similar a la descripta en este procedimiento general:

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto **A18**);

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto **A34**);

2-(5-bromo-piridin-3-il)-1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A169**);

(6-fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto **A170**);

(6-cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto **A172**);

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-metanona (Compuesto **A174**);

5-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-nicotinonitrilo (Compuesto **A176**); y

515

metil éster del ácido 5-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carbonil}-piridin-2-carboxílico (Compuesto **A195**).

La siguiente tabla muestra los datos de EM correspondientes para los compuestos **A18, A34, A169, A170, A172, A174, A176, y A195,**

Datos de EM

Compuesto No.	*Fórmula*	Masa exacta	Masa experimental (MH^+)
A18	$C_{24}H_{24}N_6O_4S$	492,16	493,4
A34	$C_{24}H_{21}F_3N_6O_4S$	546,13	547,3
A169	$C_{24}H_{23}BrN_6O_4S$	570,07	573,2
A170	$C_{23}H_{21}FN_6O_4S$	496,13	497,1
A172	$C_{23}H_{21}ClN_6O_4S$	512,1	513,2
A174	$C_{29}H_{33}N_7O_4S$	575,23	576,3
A176	$C_{24}H_{21}N_7O_4S$	503,14	504,2
A195	$C_{25}H_{24}N_6O_6S$	536,15	537,2

Ejemplo 9.71: Preparación del procedimiento general de alquilación.

A una mezcla de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (50 mg, 0,122 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó trietilamina (38 mg, 0,379 mmol) y el bromuro de alquilo deseado (0,159 mmol). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la reacción se diluyó en CH_3CN, CH_3OH, y H_2O y se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto deseado en forma de sal de TFA.

Los siguientes compuestos representativos de la presente invención se prepararon de manera similar a la descripta en este procedimiento general:

etil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético (Compuesto **A196**);

516

1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A199**);

2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (Compuesto **A200**);

1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A204**);

1-(3,4-dicloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A205**);

1-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A209**);

1-(4-difluorometoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A210**); y

1-(4-dietilamino-fenil)-2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto **A211**).

La siguiente tabla muestra los datos de EM correspondientes para los compuestos **A196, A199, A200, A204, A205, A209, A210, y A211,**

Datos de EM

Compuesto No.	Fórmula	Masa exacta	Masa experimental (MH^+)
A196	$C_{21}H_{25}N_5O_5S$	459,16	460,3
A199	$C_{25}H_{24}ClN_5O_4S$	525,12	526,4
A200	$C_{26}H_{24}F_3N_5O_4S$	559,15	560,3
A204	$C_{26}H_{26}ClN_5O_4S$	539,14	540,1
A205	$C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4S$	559,08	560,2
A209	$C_{27}H_{29}N_5O_6S$	551,18	552,3
A210	$C_{26}H_{25}F_2N_5O_5S$	557,15	558,3

520

517

A211	$C_{29}H_{34}N_6O_4S$	562,24	563,2

Ejemplo 9.72: Preparación de (5-amino-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A186).

A una solución de ácido 3-aminopicolínico (245 mg, 1,77 mmol) en 30 ml de DMF, se agregaron HATU (673 mg, 1,77 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,72 mmol). Después de 5 minutos, se agregó 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (clorhidrato, 660 mg, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se extrajo con una solución 1M de NaOH y cloruro de metileno; las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **A186** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 389 mg, 36%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_4S$ 493,15, experimental 494,4 (MH^+).

Ejemplo 9.73: Preparación de (5-amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A187).

A una solución de ácido 3-aminopicolínico (290 mg, 2,10 mmol) en 40 ml de DMF, se agregaron HATU (801 mg, 2,11 mmol) y trietilamina (1,17 ml, 8,44 mmol). Al cabo de 5 minutos, se agregó 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (clorhidrato, 660 mg, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **A187** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 1,03 g, 79%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{22}FN_7O_4S$ 511,14, experimental 512,2 (MH^+).

Ejemplo 9.74: Preparación de (5-etilamino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A191).

521

518

Una mezcla de (5-amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto **A187**-sal de TFA, 500 mg, 0,799 mmol), bromoetano (60 µl, 0,80 mmol), y carbonato de potasio (331 mg, 2,39 mmol) en 7 ml de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla continuo agitándose bajo reflujo. Después de 45 min, no se observó formación de producto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó dispersión de hidruro de sodio (70 mg, 1,75 mmol), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, se agregó más dispersión de hidruro de sodio (70 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 90 minutos. La mezcla se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **A191** en forma de un aceite (sal de TFA, 10 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}FN_7O_4S$ 539,18, experimental 540,3 (MH^+).

Ejemplo 9.75: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(3-metil-butilamino)-piridin-2-il]-metanona (Compuesto A188).

El compuesto **A188** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.74 en forma de un aceite (sal de TFA, 6,6 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{32}FN_7O_4S$ 581,22, experimental 582,6 (MH^+).

Ejemplo 9.76: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A220).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (727 mg, 3,88 mmol), e hidruro de sodio (465 mg, 19,4 mmol) en THF (12 ml) se agitó durante 30 min a 60°C. 1-(4-bromo-fenil)-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina se agregó a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío para suministrar el compuesto **A220** en forma de un sólido blanco (1,3 g, 81%). ^1H

522

519

RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 2H), 4,88 (h, 1H), 5,54 (h, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}BrN_5O_3$ 460,3, experimental 462,3 (MH^+).

Ejemplo 9.77: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-propilamino-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A221).

Método general de aminación

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto **A220**, 100 mg, 0,22 mmol), *n*-propilamina (130 mg, 2,2 mmol), L-prolina (46 mg, 0,40 mmol), yoduro de cobre (42 mg, 0,22 mmol) y carbonato de potasio (71 mg, 0,51 mmol) en DMSO (2,5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 50 min a 100°C. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A221** en forma de un sólido blanco (6 mg, 6%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,25-3,34 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 4,88 (h, 1H), 5,51 (h, 1H), 6,67 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_3$ 438,52, experimental 439,4 (MH^+).

Ejemplo 9.78: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A222).

El compuesto **A222** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.77, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 2H), 4,88 (h, 1H), 5,51 (h, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,49 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_3$ 438,52, experimental 439,4 (MH^+).

529

520

Ejemplo 9.79: Preparación de isopropil éster del carboxílic 4-[1-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ácido (Compuesto A227).

El compuesto **A227** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.77, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 4H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 6H), 4,87 (h, 1H), 5,52 (h, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_4$ 466,53, experimental 467,3 (MH^+).

Ejemplo 9.80: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A230).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (263 mg, 0,50 mmol), isopropilamina (450 µL, 5,0 mmol), L-prolina (86 mg, 0,75 mmol), yoduro de cobre (95 mg, 0,50 mmol) y carbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmol) en DMSO (4,0 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 50 min a 100 ^{0}C. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A230** en forma de un sólido blanco (80 mg, 35%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 2H), 4,88 (h, 1H), 5,55 (h, 1H), 6,90-7,08 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_3$ 456,51, experimental 457,3 (MH^+).

Ejemplo 9.81: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(2-flu ro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A229).

El compuesto **A229** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.80, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,97-

524

521

2,07 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 6H), 4,87 (h, 1H), 5,52 (h, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{29}FN_8O_4$ 484,52, experimental 485,4 (MH^+).

Ejemplo 9.82: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A223).

Procedimiento general de aminación.

Una solución de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-yodo-2-metil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (78 mg, 0,15 mmol), 1-(2-metansulfonil-etil)-piperazina (0,75 mmol, 5,0eq), CuI (0,15 mmol, 1eq), L-prolina (0,27 mmol, 1,8eq), y carbonato de potasio (0,15 mmol, 1eq) en DMSO (2ml) se calentó a 120°C durante 1 hora en microondas. El producto en bruto se purificó mediante LCMS preparativa 5-95% para suministrar el compuesto **A223** en forma de un aceite marrón espeso (5 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{39}N_7O_5S$ 585,3, experimental LCMS (ESI) m/z 586,6 ($M+H^+$, 90%).

Ejemplo 9.83: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-[2-metil-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A224).

El compuesto **A224** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo de color durazno (36,8 mg, 50%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{34}N_5O_4$ 494,3, experimental LCMS (ESI) m/z 495,6 ($M+H^+$, 71%).

Ejemplo 9.84: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-ciclopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A225).

522

El compuesto **A225** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo blancuzco. Masa exacta calculada para $C_{24}H_{30}N_6O_3$ 450,2, experimental LCMS (ESI) m/z 451,4 ($M+H^+$, 97%).

Ejemplo 9.85: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A226).

El compuesto **A226** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo blanco (8,4 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}N_7O_3$ 481,3, experimental LCMS (ESI) m/z 482,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.86: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-{4-[(2-metansulfonil-etil)-metil-amino]-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A231).

El compuesto **A231** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo blancuzco. Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_5S$ 516,2, experimental LCMS (ESI) m/z 517,6 ($M+H^+$, 78%).

Ejemplo 9.87: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-metoxi-etilamino)-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A232).

El compuesto **A232** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo blancuzco. Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_4$ 454,2, experimental LCMS (ESI) m/z 455,5 ($M+H^+$, 89%).

Ejemplo 9.88: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-{1-[4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A233).

El compuesto **A233** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo amarillo (5,3 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{32}N_6O_4$ 480,2, experimental LCMS (ESI) m/z 481,6 ($M+H^+$, 92%).

526

523

Ejemplo 9.89: Preparación de isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A234).

El compuesto **A234** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo marrón. Masa exacta calculada para $C_{27}H_{37}N_7O_5S$ 571,3, experimental LCMS (ESI) m/z 572,6 ($M+H^+$, 74%).

Ejemplo 9.90: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-amino-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A235).

El compuesto **A235** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.82 en forma de un polvo blancuzco (7,3 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}N_8O_3$ 396, experimental LCMS (ESI) m/z 397,1 ($M+H^+$, 70%).

Ejemplo 9.91: Preparación de 4-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilsulfanil]-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A237).

Una mezcla de clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (250 mg, 0,56 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (680 µL, 5,6 mmol), y trietilamina (315 µL, 2,24 mmol) en isopropanol (4 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 15 min a 150°C. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A237** en forma de un sólido blanco (100 mg, 35%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (t, 3H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,55-3,64 (m, 2H), 4,41-4,55 (m, 3H), 7,82 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,74 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{24}FN_7O_2S_2$ 513,61, experimental 514,4 (MH^+).

Ejemplo 9.92: Preparación de 3-*ter*-butoxi-1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona (Compuesto A32).

El compuesto **A32** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (95%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d,

527

524

6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,94 (sept, 1H), 5,44-5,48 (m, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,60-8,62 (m, 2H), 8,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_5S$ 459,2, experimental 460,3 (MH^+).

Ejemplo 9.93: Preparación de *ter*-butil éster del ácido (3-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-metil-carbámico (Compuesto A33).

El compuesto **A33** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (37%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{34}N_6O_6S$ 558,2, experimental 559,3 (MH^+).

Ejemplo 9.94: Preparación de *ter*-butil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (Compuesto A35).

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (308 mg, 1 mmol), ter-butil éster del ácido (4-amino-ciclohexil)-carbámico (257 mg, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (166 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna para suministrar el compuesto **A35** en forma de un sólido (76%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 1,74-2,04 (m, 8H), 3,09 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 8,07-8,09 (m, 3H), 8,49 (s, 1H), 8,57-8,59 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_4S$ 486,2, experimental 487,2 (MH^+).

Ejemplo 9.95: Preparación de N-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina (Compuesto A36).

El compuesto **A36** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.6 en forma de un sólido (98%). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}N_6O_2S$ 386,2, experimental 387,1 (MH^+).

526

S 25

Ejemplo 9.96: Preparación de N-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-nicotinamida (Compuesto A42).

El compuesto **A42** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (65%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ 491,2, experimental 492,3 (MH^+).

Ejemplo 9.97: Preparación de 3-*ter*-butoxi-N-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-propionamida (Compuesto A43).

El compuesto **A43** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (24%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,23 (s, 9H), 1,89-1,90 (m, 4H), 2,02-2,03 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 11,5–11,6 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}N_6O_5S$ 514,2, experimental 515,6 (MH^+).

Ejemplo 9.98: Preparación de *ter*-butil éster del ácido (4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-carbámico (Compuesto A71).

El compuesto **A71** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido (100%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,35-1,85 (m, 19H), 3,09 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,73-3,76 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,57-8,60 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_4S$ 500,2, experimental 501,3 (MH^+).

Ejemplo 9.99: Preparación de N-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-nicotinamida (Compuesto A72).

El compuesto **A72** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (91%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{27}N_7O_3S$ 505,2, experimental 506,3 (MH^+).

S29

526

Ejemplo 9.100: Preparación de N-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-6-metil-nicotinamida (Compuesto A73).

El compuesto **A73** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (94%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{29}N_7O_3S$ 519,2, experimental 520,5 (MH^+).

Ejemplo 9.101: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-{etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etil)-piperazin-1-ácido carboxílico (Compuesto A101).

El compuesto **A101** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido (9%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}N_7O_4S$ 529,3, experimental 530,3 (MH^+).

Ejemplo 9.102: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A228).

El compuesto **A228** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido (120 mg, 71%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{35}FN_6O_4S$ 546,2, experimental 547,7 (MH^+).

Ejemplo 9.103: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A236).

El compuesto **A236** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.4 en forma de un aceite pegajoso (509 mg, 80%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_6O_4S$ 532,2, experimental 533,3 (MH^+).

Ejemplo 9.104: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A239).

527

Paso 1: Preparación de 3-fluoro-4-hidrazin-bencensulfonamida.

En un balón de 500 ml equipado con un condensador y un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, 3,4-difluoro-bencensulfonamida (10 g, 52 mmol), hidrazina anhidra (10,56 ml, 336 mmol), y acetonitrilo (180 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas en atmósfera de N_2. El solvente luego se eliminó al vacío y el residuo se trató con H_2O. El sólido separado se filtró y se lavó con H_2O para dar el producto deseado. Masa exacta calculada para $C_6H_8FN_3O_2S$ 205,03, experimental 206,1 (MH^+).

Paso 2: Isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A239).

El compuesto **A239** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24; se purificó mediante HPLC. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,62 (m, 1H), 7,91 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}FN_6O_5S$ 478,14, experimental 479,3 (MH^+).

Ejemplo 9.105: Preparación de (1-*ter*-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A9).

El compuesto **A9** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.104, ^1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 1,62 (s, 9H), 2,01 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,50 (s,1H), 8,10 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,68 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{31}N_7O_4S$ 537,22, experimental 538,4 (MH^+)

Ejemplo 9.106: Preparación de (5-*ter*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A10).

531

528

El compuesto **A10** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.104, ^{1}H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,18 (s,1H), 8,10 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,68 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{31}N_7O_4S$ 537,22, experimental 538,4 (MH^+)

Ejemplo 9.107: Preparación de (3-fluoro-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A8).

En un recipiente de reacción de 16 mL se colocó hidruro de sodio (48 mg, 60% enaceite, 1,2 mmol) y 5 ml de THF. Se agregó (3-fluoro-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (66 mg, 0,3 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó 60 min en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, seguido de la adición de 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (60 mg, 0,2 mmol). Después de agitar otras 2 horas en atmósfera de N2 a temperatura ambiente, todas las cloropirozolpirimidinas se transformaron completamente según lo indicado por LCMS. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **A8**, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,95 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,22 (m,1H), 7,41 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{22}FN_5O_4S$ 495,14, experimental 496,3 (MH^+)

Ejemplo 9.108: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A137).

El compuesto **A137** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.107, ^{1}H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 1,35 (d, 6H), 2,06 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,47 (m, 1H),

532

529

7,94 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{26}FN_7O_4S$ 515,18, experimental 516,4 (MH^+)

Ejemplo 9.109: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A11).

El compuesto **A11** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,42 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,45 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,56 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_6O_4S$ 472,19, experimental 473,4 (MH^+)

Ejemplo 9.110: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A24).

El compuesto **A24** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94, ^1H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 1,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,49 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,59 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_6O_4S$ 472,19, experimental 473,4 (MH^+)

Ejemplo 9.111: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A12).

Paso 1: Preparación de [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il-amina.

En un balón de 100 ml se colocó una barra de agitación, el compuesto **A11** (1 g), acetonitrilo (40 ml), y diclorometano (12 ml). Después que se disolvió el compuesto, se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (12 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se

535

530

concentró hasta alrededor del 60% del volumen original. El precipitado se aisló para dar [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il-amina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,98 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,79 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}N_6O_2S$ 372,14, experimental 373,2 (MH^+)

Paso 2: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A12).

El compuesto **A12** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.4, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,89 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 11,88 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_4S$ 458,17 experimental 459,4 (MH^+).

Ejemplo 9.112: Preparación de isobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A13).

El compuesto **A13** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.4, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,96 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,90 (d, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 11,88 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_6O_4S$ 472,19 experimental 473,4 (MH^+).

Ejemplo 9.113: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A55).

Paso 1: Preparación de [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina.

634

531

En un balón de 20 ml se colocó una barra de agitación, el compuesto **A24** (215 mg) y acetonitrilo (8 ml). Después que se disolvió el compuesto, se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se concentró hasta alrededor del 60% del volumen original. El precipitado se aisló para dar [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il-amina. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,98 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,79 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}N_6O_2S$ 372,14, experimental 373,2 (MH^+)

Paso 2: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A55).

El compuesto **A55** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,67 (m, 1H),1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,20 (m,1H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,05 (m,1H), 4,19 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,32 (m,1H), 8,41 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,64 (m,1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ 491,17, experimental 492,3 (MH^+).

Ejemplo 9.114: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A56).

El compuesto **A56** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,70 (m, 1H),1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,10 (m,2H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,05 (m,1H), 4,10 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,40 (m,1H), 8,51 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,57

532

(m,2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ 491,17, experimental 492,3 (MH^+).

Ejemplo 9.115: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A57).

El compuesto **A57** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,67 (m, 1H),1,80 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,69 (m,2H), 3,26 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,17 (m,2H), 4,10 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,35 (m,1H), 8,45 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,57 (m,2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ 491,17, experimental 492,3 (MH^+).

Ejemplo 9.116: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona (Compuesto A58).

El compuesto **A58** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,67 (m, 1H),1,80 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,69 (m,2H), 3,26 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,17 (m,2H), 4,10 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,35 (m,1H), 8,45 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,57 (m,2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_3S$ 477,16, experimental 478,3 (MH^+).

Ejemplo 9.117: Preparación de {3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona (Compuesto A59).

El compuesto **A59** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,60 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,69 (m,2H), 3,11 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,10

536

533

(m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (m,1H), 8,56 (d, 2H), 8,57 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{25}N_7O_3S$ 479,17, experimental 480,3 (MH^+).

Ejemplo 9.118: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A62).

El compuesto **A62** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,86 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m,1H), 2,20 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,93 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{21}F_3N_6O_4S$ 546,13, experimental 547,2 (MH^+).

Ejemplo 9.119: Preparación de (6-*ter*-butil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A70).

Paso 1: Preparación de 6-*ter*-butil-nicotinonitrilo.

En un balón de 500 ml secado en horno, equipado con una entrada de N_2 se colocó 3-cianopiridina (2 g) disuelta completamente en 100 ml de Et_2O anhidro. A la solución anterior en atmósfera de N2 se agregó gota a gota t-BuLi 1,7 M en pentano utilizando una jeringa. La adición se completó en alrededor de 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla luego se enfrió en un baño de hielo durante 20 min. Se agregó gota a gota agua enfriada en hielo (300 ml). La suspensión verde oscuro se aclaró y se transformó en una solución amarillo claro. La solución se extrajo con EtOAc/H_2O. Los extractos orgánicos se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando EtOAc 15/ Hex. ^1H

~~533~~

534

RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,38 (s, 9H), 7,46 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,82 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{10}H_{12}N_2$ 160,10, experimental 161,2 (MH^+).

Paso 2: Preparación de ácido 6-*ter*-butil-nicotínico.

En un recipiente de reacción de 5 ml se colocó 6-ter-butil-nicotinonitrilo (160 mg) y 1,5 ml de HCl conc.. La mezcla se calentó durante toda una noche a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 7,81 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,48 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,09, experimental 180,2 (MH^+).

Paso 3: Preparación de (6-*ter*-butil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A70).

En un recipiente de reacción de 20 ml se colocó una barra de agitación, ácido 4-*t*-butilnicotínico (30 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (60 mg) y DMF (1ml). La mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. Se agregó 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (17,2 mg) y trietilamina (100 µl). Después se agitó 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,34 (s,9H), 1,88 (m, 2H), 2,14 (m,2H), 3,28 (s, 3H), 3,62 (m, 3H), 4,06 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$ 534,20, experimental 535,4 (MH^+).

Ejemplo 9.120: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A76).

536

535

El compuesto **A76** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,41 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,54 (m, 3H), 4,12 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,55 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_4S$ 486,20, experimental 487,4 (MH^+)

Ejemplo 9.121: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{[[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A75).

Paso 1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-metilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico

A una solución agitada de ácido 1-t-butoxicarbonil-iso-nipecótico (10 g) y Et_3N (5,92 ml) en THF (32 ml) se agregó gota a gota iso-butilcloroformiato (5,66 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min antes de diluirse con THF (120 ml) y se agregó metilamina 2M (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El THF en exceso se eliminó al vacío. El residuo se colocó en H_2O y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 1N, seguido de salmuera. Después que se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para dar el producto en bruto.

Paso 2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico

En un recipiente de reacción de 32 ml se colocó una barra de agitación y ter-butil éster del ácido 4-metilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico (0,97 g) disuelto en 12,8 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se agregó gota a gota una solución al 65% en tolueno de Red-Al (3,66 ml) a 0°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente hasta que se consumieron todos los materiales de partida. La mezcla de reacción se trató con H_2O a 0°C, y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto de

536

EtOAc se lavó con solución saturada de NaCl. Después de secar sobre Na_2SO_4, la capa orgánica se concentró para dar 550 mg del producto en bruto.

Paso 3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1- carboxílico (Compuesto A75).

El compuesto **A75** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 utilizando 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina y ter-butil éster del ácido metilaminometil-piperidin-1-carboxílico y se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (m, 2H),1,44 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,57 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_4S$ 500,22, experimental 501,4 (MH^+).

Ejemplo 9.122: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A77).

El compuesto **A77** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 y se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa utilizando EtOAc 50%/Hex. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,57 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}N_6O_4S$ 486,20, experimental 487,4 (MH^+).

Ejemplo 9.123: Preparación de isopropil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A236).

540

537

El compuesto **A236** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121 en forma de un aceite pegajoso (509 mg, 80%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_6O_4S$ 532,2, experimental 533,3 (MH^+).

Ejemplo 9.124: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A78).

Paso 1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(acetilamino-metil)-piperidin-1-carboxílico.

En un recipiente de reacción de 32 ml se colocó una barra de agitación, Et_3N (0,5 ml) y ter-butil éster del ácido 4-aminometil-piperidin-1-carboxílico (1,3 g) disuelto en 10 ml de THF anhidro. Mediante una jeringa se agregó gota a gota cloruro de ácido acético (0,48 g) a 0°C. La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Después de tratarse con H_2O a 0°C, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución 2M de NaOH, $NaHSO_4$ y solución saturada de NaCl. Después se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar ter-butil éster del ácido 4-(acetilamino-metil)-piperidin-1-carboxílico en bruto. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,65 (m,2H), 1,68 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,51 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{13}H_{24}N_2O_3$ 256,18, experimental 257,4 (MH^+).

Paso 2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-etilaminometil-piperidin-1-carboxílico.

Se preparó ter-butil éster del ácido 4-etilaminometil-piperidin-1-carboxílico de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,11 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 4,12 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{13}H_{28}N_2O_2$ 242,20, experimental 243,4 (MH^+).

538

Paso 3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amin }-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A78).

El compuesto **A78** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (m, 3H),1,36 (m, 2H),1,40 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,57 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}N_6O_4S$ 514,24, experimental 515,4 (MH^+).

Ejemplo 9.125: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A88).

El compuesto **A88** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (m, 3H),1,36 (m, 2H),1,40 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,41 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_6O_4S$ 532,23, experimental 533,4 (MH^+).

Ejemplo 9.126: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A79).

Paso 1: Preparación de 1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol.

En un recipiente de reacción se colocó una barra de agitación y NaH (60% en aceite, 90 mg). Se disolvió dimetilaminoetanol (200 mg) en dioxano (1,5 ml) y se agregó al recipiente de reacción en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregarse 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (50 mg). La mezcla de reacción

542

539

se calentó a 70°C durante 60 horas. La solución resultante se concentró al vacío y 1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,68 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,40 (m,2H), 4,54 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{19}N_5O_4S$ 377,12, experimental 377,9 (MH^+).

Paso 2: Preparación de {2-[2-(4-cloro-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-metansulfonil-fenoxi]-etil}-dimetilamina.

En un recipiente de reacción se colocó una barra de agitación, 1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (50 mg), $POCl_3$ (0,5 ml) y N,N-dimetilanilina (15 µl). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. Al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se formó un precipitado blanco. La mezcla se dejó sellada durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después de concentrarse al vacío, el residuo se lavó con Et_2O y se filtró para dar {2-[2-(4-cloro-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-metansulfonil-fenoxi]-etil}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}ClN_5O_3S$ 395,08, experimental 396 (MH^+).

Paso 3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il oxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A79).

En un recipiente de reacción se colocó una barra de agitación, NaH (60% enaceite, 110 mg), ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (70 mg) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min en atmósfera de N_2, luego se agregó {2-[2-(4-cloro-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-metansulfonil-fenoxi]-etil}-dimetilamina. La mezcla se agitó a 80°C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con H_2O y el producto se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se concentraron

543

540

al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando MeOH 20%/ CH_2Cl_2 como eluyente para dar ter-butil éster del ácido 4-{1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metansulfonil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,67 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,59 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{38}N_6O_6S$ 560,24, experimental 561,4 (MH^+).

Ejemplo 9.127: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{{(2-dimetilamino-etil)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A98).

Paso 1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico.

Se preparó ter-butil éster del ácido 4-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico a partir del ácido 1-*t*-butoxicarbonil-iso-nipecótico (5 g), iso-butilcloroformiato (2,83 ml) y N,N-dimetil-1,2-etilendiamina (2,63 ml). Masa exacta calculada para $C_{15}H_{29}N_3O_3$ 299,22, experimental 300,4 (MH^+).

Paso 2: Preparación de ter-butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico.

Se preparó ter-butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121, Masa exacta calculada para $C_{15}H_{31}N_3O_2$ 285,24, experimental 286,4 (MH^+).

Paso 3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{{(2-dimetilamino-etil)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A98).

El compuesto **A98** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.121, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,68

544

541

(m, 2H), 4,22 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 12,0 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{39}N_7O_4S$ 557,28, experimental 558,4 (MH^+).

Ejemplo 9.128: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({(2-dimetilamino-etil)-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A99).

El compuesto **A99** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.127, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{38}FN_7O_4S$ 575,27, experimental 576,4 (MH^+).

Ejemplo 9.129: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona (Compuesto A189).

En un balón de 50 ml se colocó 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (300 mg, 0,7 mmol) y trietilamina (584 µl). Se agregó DMF (6 ml) para disolver completamente el material sólido. El matraz de reacción se introdujo en baño de hielo. Se agregó cloruro de trifluorometoxibenzoílo (180 mg, 0,8 mmol) a la solución y la mezcla se agitó 2h en atmósfera de N_2 a 0°C. Después que toda la amina de partida se transformó completamente como se indicó mediante LCMS, la reacción se detuvo desactivándola con agua. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,98 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,31 (d,2H), 7,52 (d, 2H), 7,95 (m,3H), 8,36 (s,1H), 8,65 (s,

542

542

1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{21}F_4N_5O_5S$ 579,12, experimental 580,2 (MH^+).

Ejemplo 9.130: Preparación de *ter*-butil éster del ácido {4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (Compuesto A44).

Se disolvieron en THF (3 ml) 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (147 mg, 0,4 mmol), ter-butil éster del ácido (4-amino-ciclohexil)-carbámico (0,44 mmol, 1,1 eq) y diisopropiletil amina (0,44 mmol, 1,1eq) y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el THF al vacío y residuo sólido se disolvió nuevamente en una mezcla 30/70 de agua y ACN para dar un sólido amarillo. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío dando el compuesto **A44** en forma de un sólido verde cremoso (179 mg, 82%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,43 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,95 (sb, 2H), 4,12 (q, 1H), 4,62 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,94 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}F_6N_6O_2$ 544,2, Experimental 545,5 (MH^+).

Ejemplo 9.131: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A46).

Se disolvieron en THF (3 ml) 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (73 mg, 0,2 mmol), ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,3 mmol, 1,5 eq) y NaH (1,2 mmol, 6 eq) y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente de THF se eliminó al vacío y el residuo sólido oleoso se disolvió nuevamente en agua y se extrajo con acetato de etilo dando el compuesto **A46** en forma de un aceite amarillo verdoso (111 mg, 90%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,88-1,84 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 7,81 (s, 1H),

546

543

8,26 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,96 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}F_6N_5O_3$ 531,17, experimental 532,2 (MH^+).

Ejemplo 9.132: Preparación de (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A45).

El compuesto **A45** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido amarillo cremoso (75 mg, 100%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,50 (s, 9H), 1,87-1,85 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}N_5O_5S$ 501,2, experimental 502,3 (MH^+).

Ejemplo 9.133: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A50).

El compuesto **A50** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido amarillo (86 mg, 100%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,89-1,84 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 8,08 (t, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_3$ 413,19, experimental 414,4(MH^+).

Ejemplo 9.134: Preparación de *ter*-butil éster del ácido {4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (Compuesto A53).

El compuesto **A53** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.130 en forma de un sólido blanco (108 mg, 100%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,47 (s, 9H), 1,93-1,85 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 4H), 3,79 (sb, 1H), 4,02 (sb, NH), 4,85 (sb, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,52 (tt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,5 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_6O_2$ 426,22, experimental 427,4(MH^+).

543

544

Ejempl 9.135: Preparación de *ter*-butil éster del ácido {4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (Compuesto A52).

El compuesto **A52** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.130 en forma de un sólido blanco (63 mg, 71%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,47 (s, 9H), 1,93-1,87 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 4H), 3,79 (sb, 1H), 4,03 (sb, 1H), 4,88 (sb, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}F_2N_6O_2$ 444,2, experimental 445,5(MH^+).

Ejemplo 9.136: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A51).

El compuesto **A51** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.131 en forma de un sólido blanco (89 mg, 99%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,88-1,84 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 5,60-5,58 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_5O_3$ 431,2, experimental 432,2(MH^+).

Ejemplo 9.137: Preparación de N-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina (Compuesto A54).

Se disolvió ter-butil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (30 mg, 0,06 mmol) en HCl 4M en dioxano (2 ml) y luego se agitó durante toda una noche a 40°C. La solución resultante se evaporó para suministrar el compuesto **A54** en forma de un sólido blanco (24 mg, 100%). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}N_6O_2S$ 386,2, experimental 387,2(MH^+).

543

545

Ejemplo 9.138: Preparación de *ter*-butil éster del ácido {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico (Compuesto A60).

El compuesto **A60** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.131 en forma de un sólido blanco (45 mg, 46%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,21-1,12 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,72-1,67 (m, 2H), 2,14 (db, 2H), 2,25 (db, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 4,47 (sb, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,65 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ 487,2, experimental 488,4(MH^+).

Ejemplo 9.139: Preparación de N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexan-1,4-diamina (Compuesto A61).

Siguiendo el método general de desprotección del Ejemplo 9.6, se obtuvo el compuesto **A61** en forma de un sólido amarillo (11 mg, 100%). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}F_2N_6$ 344,2, experimental 345,2(MH^+).

Ejemplo 9.140: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A86).

El compuesto **A86** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.131 en forma de un sólido blanco (29 mg, 45%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,89-1,84 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,89-3,58 (m, 2H), 5,60-5,58 (m, 1H), 7,19-7,17 (m,1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_5O_3$ 431,18, experimental 432,3(MH^+).

Ejemplo 9.141: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[({1-[4-(2-metansulfonil-etil)-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A92).

546

El compuesto **A92** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido amarillo (33 mg, 42%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,33-1,28 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,73 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,50 (sb, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 8,13-1,11 (m, 3H), 8,50 (sb, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{36}N_8O_4S$ 528,2, experimental 529,3(MH^+).

Ejemplo 9.142: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-({[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A93).

El compuesto **A93** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido amarillo (7 mg, 10%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,30 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_6O_2$ 458,2, experimental 459,4(MH^+).

Ejemplo 9.143: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(2-metil-4-propilamino-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carb xílico (Compuesto A215).

Se disolvieron isopropil éster del ácido 4-[1-(4-yodo-2-metil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (78 mg, 0,15 mmol), propilamina (0,75 mmol, 5 eq), prolina (0,27 moles, 1,8 eq), yoduro de cobre (0,15 mmol, 1 eq), y carbonato de potasio (0,15 mmol, 1 eq) en DMSO (2 ml) y luego se agitó a 100°C durante 30 mins en microondas. El producto en bruto se purificó mediante TLC-Prep (hexano: acetato de etilo = 1:1, Rf=0,7) para dar el compuesto **A215** en forma de un sólido blanco (36 mg, 53%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,51 (s, 1H); 8,20(s, 1H); 7,40-7,36(m,1H); 7,30-7,21 (m,2H); 5,63-5,58 (m,1H); 4,95 (sep,1H); 3,89 (m, 2H); 3,41-3,35 (m, 2H); 3,23-3,19 (m,2H); 2,16-

870

547

2,03 (m,4H); 1,89-1,86 (m,2H); 1,27 (d,6H); 1,04 (t,2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_3$ 452,2, experimental LCMS (ESI) m/z 453,4($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.144: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(4-isopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A216).

El compuesto **A216** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.143 en forma de un aceite amarillo (25 mg, 38%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,42 (d, 6H), 1,93-1,88 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,69 (sep, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 4,96 (sep, 1H), 5,63 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_3$ 452,2, experimental 453,4 (MH^+).

Ejemplo 9.145: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[1-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A217).

El compuesto **A217** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.143 en forma de un aceite amarillo (47 mg, 65%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,94-1,89 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 4H), 4,96 (sep, 1H), 5,64 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{32}N_6O_4$ 480,3, experimental 481,4 (MH^+).

Ejemplo 9.146: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{1-[4-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A218).

El compuesto **A218** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.143 en forma de un aceite amarillo (25 mg, 36%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,90-1,86 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,95 (sep, 1H), 5,62-5,59

681

548

(m, 1H), 7,10 (sb, 2H), 7,33 (d, 1H), 8,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_4$ 468,3, experimental 469,4(MH^+).

Ejemplo 9.147: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[(2-metansulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-fenil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A219).

El compuesto **A219** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.143 en forma de un sólido gomoso (6 mg, 7,5%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}N_6O_5S$ 530,2, experimental 531,5(MH^+).

Ejemplo 9.148: Preparación de (2-{4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetilamina (Compuesto A212).

Se disolvieron en DMF clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,3 g, 0,97 mmol) y (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-dimetilamina (285 mg, 0,97 mmol (10 ml). La solución se trató con K_2CO_3 (398 mg, 2,91 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 65°C durante cinco horas, la reacción se vertió en H_2O (20 ml). El compuesto orgánico se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 para dar el compuesto **A212** (312 mg, 65,2%). ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,23 ~ 4,20 (m, 2H), 3,50 ~ 3,46 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,10 ~ 2,09 (m, 2H), 1,77 ~ 1,72 (m, 2H). LCMS 527,5[M+1].

Ejemplo 9.149: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilmetil]-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina. (Compuesto A213).

582

549

Se disolvieron en DMF (10 ml) clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,3 g, 0,97 mmol) y (2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-dimetilamina (285 mg, 0,97 mmol). La solución se trató con K_2CO_3 (398 mg, 2,91 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 65 °C durante cinco horas, la reacción se vertió en H_2O (20 ml). El compuesto orgánico se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 para dar el compuesto **A213** (312 mg, 65,2%) en forma de cristales blancos. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,23 ~ 4,19 (m, 2H), 3,62 ~ 3,58 (m, 4H), 3,50 ~ 3,46 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,10 ~ 2,09 (m, 2H), 1,86 ~ 1,83 (m, 4H), 1,77 ~ 1,72 (m, 2H). LCMS 563,4[M+1].

Ejemplo 9.150: Preparación de furan-2-il-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A14).

El compuesto **A14** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.104 en forma de un sólido blancuzco (25 mg, 59%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm):2,25 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,95 (m, 2H); 4,42 (m, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,75 (m, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,35 (d, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,86 (d, 2H); 8,93 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{21}N_5O_5S$ 467,13, experimental 468,4 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.151: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona (Compuesto A15).

El compuesto **A15** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido grisáceo (22 mg, 54%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,68 (s, 1H); 8,63 (d, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 6,73 (t, 1H);

550

6,38 (m, 1H); 6,10 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,65 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,96 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_4S$ 480,16, experimental 481,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.152: Preparación de 2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona (Compuesto A16).

El compuesto **A16** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.21 en forma de un sólido amarillo (27 mg, 45%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,12 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,50 (d, 2H); 8,28 (m, 1H); 8,08 (d, 2H); 7,50 (m, 1H); 5,38 (m, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,81 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,76 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492,16, experimental 493,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.153: Preparación de 2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona (Compuesto A22).

El compuesto **A22** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.21 en forma de un sólido blancuzco (24 mg, 32%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,75 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,49 (d, 2H); 8,16 (m, 1H); 8,09 (d, 2H); 8,02 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 5,55 (m, 1H); 5,05 (m, 2H); 3,46 (m, 4H); 3,20 (s, 3H); 2,25 (m, 4H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_4S_2$ 497,12, experimental 498,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.154: Preparación de 1-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona (Compuesto A25).

El compuesto **A25** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.21 en forma de un sólido blancuzco (29 mg, 55%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,69 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,40 (d, 2H); 8,01 (m, 2H); 5,48 (m, 1H); 4,49 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,98 (m, 3H); 2,12 (m, 4H); 1,03 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_4S$ 471,19, experimental 472,4 (MH^+, 100%).

551

Ejemplo 9.155: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A18).

El compuesto **A18** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido (39 mg, 66%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,82 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,58 (m, 2H); 8,51 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,17 (m, 2H); 7,71 (m, 1H); 5,71 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 1,89 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492,16, experimental 493,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.156: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A19).

El compuesto **A19** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido blancuzco (35 mg, 48%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,49 (m, 2H); 8,08 (m, 2H); 7,87 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 5,63 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,72 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492,16, experimental 493,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.157: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A20).

El compuesto **A20** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido blancuzco (40 mg, 55%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,59 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,42 (m, 1H); 8,34 (m, 2H); 7,94 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 5,49 (m, 1H); 3,31 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 1,93

552

(m, 2H); 1,65 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492,16, experimental 493,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.158: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona (Compuesto A21).

El compuesto **A21** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido marrón (18 mg, 24%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,46 (s, 1H); 8,40 (d, 2H); 8,06 (s, 1H); 7,89 (d, 2H); 6,11 (s, 1H); 5,52 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,82 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}N_6O_5S$ 482,14, experimental 483,2 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.159: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona (Compuesto A80).

El compuesto **A80** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94 en forma de un sólido amarillento (75 mg, 58%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_6O_4S$ 490,18, experimental 491,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.160: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A74).

El compuesto **A74** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido blanco (30 mg, 23%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,56 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,88 (m, 3H); 5,54 (m, 1H); 3,81 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,03 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,43 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_5O_5S$ 491,16, experimental 492,4 (MH^+, 100%).

553

Ejemplo 9.161: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[6-dimetilamino-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A89).

Paso 1: Preparación de 1-cloro-N'-[4-ciano-2-(4-metansulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-N,N-dimetil-formamidina.

Una solución de 5-amino-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,2 g, 4,57 mmol) y cloruro de fosgeniminio (0,900 g, 7,08 mmol) en 1,2-dicloroetano seco se calentó a reflujo durante 4 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo 30 a 50%/ hexanos) para dar 1-cloro-N'-[4-ciano-2-(4-metansulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-N,N-dimetil-formamidina (1,3 g, 80%) en forma de un sólido amarillento. Masa exacta calculada para $C_{14}H_{14}ClN_5O_2S$ 351,06, experimental 352,20 (MH^+, 100%).

Paso 2: Preparación de [4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]-dimetilamina.

Una corriente de cloruro de hidrógeno seco se pasó a través una solución de 1-cloro-N'-[4-ciano-2-(4-metansulfonil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-N,N-dimetil-formamidina (0,600 g, 1,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) durante 1 hora. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se lavó varias veces con diclorometano. Se recristalizó [4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]-dimetil-amina en diclorometano y se recuperó por filtración en forma de un sólido blancuzco (0,4 g, 67%). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{14}ClN_5O_2S$ 351,06, experimental 352,20 (MH^+, 100%).

Paso 3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[6-dimetilamino-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A89).

587

554

El compuesto **A89** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido blanco (100 mg, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm): 8,37 (d, 2H); 8,02 (s, 1H); 7,88 (d, 2H); 5,26 (m, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,12 (m, 5H); 3,05 (s, 6H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,22 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_5S$ 516,22, experimental 517,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.162: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A87).

El compuesto **A87** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 utilizando el compuesto **A88**. Se obtuvo en forma de un sólido blanco (32 mg, 50%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,41 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,86 (m, 2H); 7,79 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 3,66 (m, 4H); 3,05 (s, 3H); 2,67 (m, 2H); 2,08 (d, 1H); 1,65 (s, 2H); 1,39 (m, 4H); 1,18 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_6O_4S$ 518,21, experimental 519,5 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.163: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A100).

Paso 1: Preparación de 1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol.

Se disolvió en DMSO (3 ml) 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (0,520 g, 1,68 mmol) y se agregó dimetilamina (solución 2M en THF) (4 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 15 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante HPLC, dando 1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol en forma de un sólido blancuzco (0,500 g, 89%). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{15}N_5O_3S$ 333,09, experimental 334,4 (MH^+, 100%).

556

555

Paso 2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A100).

Se disolvieron en tolueno (5 ml) 1-(2-dimetilamino-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ol (66 mg, 0,200 mmol), ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (61 mg, 0,300 mmol) y trifenilfosfina (52 mg, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Luego se agregó diisopropil azodicarboxilato (28 µl, 0,200 mmol) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante HPLC. El compuesto **A100** se obtuvo en forma de un sólido amarillento. Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_5S$ 516,22, experimental 517,3 (MH^+, 100%). ^1H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 8,50 (s, 1H); 8,22 (s, 1H);7,42(m, 3H); 5,52 (m, 1H); 3,81 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,03 (s, 3H); 2,47 (s, 6H); 2,03 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 9.164: Preparación de etil éster del ácido 4-{2-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperazin-1-carboxílico (Compuesto A103).

El compuesto **A103** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.131 en forma de un sólido blanco (46 mg, 49%). ^1H RMN (400 MHz DMSO-d_6). δ (ppm): 8,78 (s, 1H); 8,66 (s, 1H);8,50(m, 2H); 8,10 (m, 2H); 4,90 (s, 2H); 4,00 (m, 4H); 3,49 (m, 5H); 3,12 (s, 3H); 3,02(m, 3H);1,14 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_5S$ 474,17, experimental 475,3 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.165: Preparación de etil éster del ácido 4-{2-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-propil}-piperazin-1-carboxílico (Compuesto A104).

El compuesto **A104** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.131 en forma de un sólido blanco (47 mg, 48%). ^1H RMN (400 MHz

556

DMSO-d_6)δ (ppm): 8,66 (s, 1H); 8,45 (s, 1H);8,37(m, 2H); 7,98 (m, 2H); 5,73 (m, 1H); 3,87 (m, 4H); 3,37 (m, 5H); 3,06 (s, 3H); 3,02(m, 3H); 1,30(d, 3H); 1,14 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_8O_5S$ 488,18, experimental 489,30 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.166: Preparación de (5-fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A171).

El compuesto **A171** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido color naranja (15,5 mg; 50,7%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{21}FN_8O_4S$ 496,13, experimental 497,10 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.167: Preparación de (2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A173).

El compuesto **A173** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido color marrón (14,9 mg, 46,2%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{20}ClFN_8O_4S$ 530,09, experimental 531,10 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.168: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-piridin-2-il)-metanona (Compuesto A177).

El compuesto **A177** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido blancuzco (11,7 mg, 37,6%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_5S$ 508,15, experimental 509,1 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.169: Preparación de (2-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A179).

560

557

El compuesto **A179** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido color naranja (11,7 mg, 37,6%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{21}FN_6O_4S$ 496,13, experimental 497,10 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.170: Preparación de (6-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A180).

El compuesto **A180** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido color marrón (15,5 mg, 50%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{21}FN_6O_4S$ 496,13, experimental 497,10 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.171: Preparación de (4-yodo-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A167).

El compuesto **A167** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido color marrón (15,5 mg, 50%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{21}IN_6O_4S$ 604,04, experimental 605,1 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.172: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-tiofen-3-il)-metanona (Compuesto A181).

El compuesto **A181** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido blanco (7,2 mg, 23%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_5S_2$ 513,11, experimental 514,2 (MH^+, 100%).

Ejemplo 9.173: Preparación de 4-(1-bencil-azetidin-3-iloxi)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (Compuesto A23).

Se disolvieron en dimetil acetamida (2 ml) clorhidrato de 1-bencil-azetidin-3-ol (0,59 mmol, 117 mg) e hidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó lentamente 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-

564

558

pirazol[3,4-d]pirimidina (0,49 mmol, 150 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con agua seguida de una extracción con acetato de etilo. La eliminación de los solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante cromatografía flash dio el compuesto **A23** en forma de un sólido blanco (88 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,90 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,16 (d, 2H); 7,43 (m, 5H); 6,19 (m, 1H); 4,59 (m, 2H); 4,42 (d, 1H); 4,00 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 3,35 (m, 1); 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 9.174: Preparación de Isopropil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico (Compuesto A47).

Paso 1: Preparación de 4-(azetidin-3-iloxi)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

Se disolvió 4-(1-bencil-azetidin-3-iloxi)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,01 mmol, 46 mg) en una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y metanol (5 ml). Se agregó catalizador de paladio (30 mg, 65% en peso) a la reacción. La mezcla se expuso a gas de hidrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente y presión atmosférica. La mezcla se pasó a través de celite para eliminar el catalizador de paladio. La elimnación de solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante cromatografía flash dio 4-(azetidin-3-iloxi)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido blanco (11 mg, 5%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8,45 (m, 2H); 8,37 (d, 2H); 8,05 (d, 2H); 4,54 (m, 1H); 4,35 (dd, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,09 (s, 3H). LCMS (ESI), m/z 346,2 (M+H+, 100%).

Paso 2: Preparación de Isopropil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidin-1-carboxílico (Compuesto A47).

562

559

El compuesto **A47** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido blanco (26 mg, 55%). H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,66 (s, 1H); 8,62 (d, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,65 (m, 1H); 4,93 (h, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 1,25 (d, 6H). LCMS (ESI), m/z 432,3 (M+H+, 100%)

Ejemplo 9.175: Preparación de {4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona (Compuesto A197).

El compuesto **A197** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.28 en forma de un sólido blanco (221 mg, 46%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{22}F_3N_5O_2S$ 579,56, experimental 580,4 (MH^+).

Ejemplo 9.176: Preparación de propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A49).

El compuesto **A49** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido blanco (36 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,69 (s, 1H); 8,62 (d, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,10 (d, 2H); 5,61 (h, 1H); 4,22 (t, 2H); 4,08 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,11 (m, 2H); 1,87 (m, 2H), 1,64 (s, 2H); 0,97 (t, 3H). LCMS (ESI), m/z 460,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.177: Preparación de ciclohexil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A63).

Se disolvieron en DMF (2 ml) carbonildiimidizol (0,28 mmol, 46 mg), y ciclohexanol (0,28 mmol, 34 µL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregaron clorhidrato de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,16 mmol, 60 mg) y trietilamina (0,84 mmol, 118 µL) y se continuó con la agitación a 60 ^0C durante 24 horas. La

560

mezcla de reacción se desactivó con agua seguido de una extracción con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante HPLC dio el compuesto **A63** en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,62 (h, 1H); 4,71 (h, 1H); 3,91 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 1,87 (m, 4H), 1,65 (m, 6H); 1,28 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 500,4 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.178: Preparación de tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A64).

El compuesto **A64** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (7 mg, 9%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,62 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,13 (h, 1H); 4,89 (h, 1H); 3,92 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 4H); 1,71 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 502,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.179: Preparación de ciclopentil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A65).

El compuesto **A65** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (13 mg, 18%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,62 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,61 (h, 1H); 5,14 (m, 1H); 3,89 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 1,88 (m, 4H), 1,74 (m, 4H); 1,61 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 486,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.180: Preparación de tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A67).

El compuesto **A67** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (12 mg, 16%). ^{1}H RMN (400 MHz,

564

561

$CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,10 (d, 2H); 5,63 (h, 1H); 5,30 (m, 1H); 3,91 (m, 6H); 3,41 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,18 (m, 4H); 1,95 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 488,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.181: Preparación de tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A66).

El compuesto **A65** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (11 mg, 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,63 (h, 1H); 5,29 (m, 1H); 3,90 (m, 6H); 3,41 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,18 (m, 4H); 1,97 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 488,2 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.182: Preparación de tetrahidro-tiopiran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A68).

El compuesto **A68** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (4 mg, 5%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 5,63 (h, 1H); 4,80 (h, 1H); 4,22 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,15 (m, 4H); 1,91 (m, 4H). LCMS (ESI), m/z 518,2 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.183: Preparación de ciclobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A69).

El compuesto **A65** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (13 mg, 19%). ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,6 (d, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,10 (d, 2H); 5,632 (h, 1H); 4,97 (p, 1H); 3,89 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,36 (m, 2H); 2,10 (m, 4H); 1,88 (m, 4H). LCMS (ESI), m/z 472,4 (MH+, 100%)

560

562

Ejemplo 9.184: Preparación de piridin-3-ilmetil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A81).

El compuesto **A81** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (31 mg, 28%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,93 (s, 1H); 8,81 (d, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,30 (d, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 7,84 (m, 1H); 5,65 (h, 1H); 5,33 (s, 2H); 3,91 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,15 (m, 2H); 1,91 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 509,0 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.185: Preparación de 2-piridin-3-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A82).

El compuesto **A82** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (35 mg, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 7,54 (s ancho, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,24 (d, 1H); 7,09 (s, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,71 (m, 1H); 4,37(h, 1H); 3,4 (t, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,97 (t, 2H);1,94 (s, 3); 0,81 (m, 2H); 0,56 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 523,2 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.186: Preparación de 3-piridin-3-il-propil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A83).

El compuesto **A83** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (28 mg, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 7,64 (s ancho, 1H); 7,38 (m, 4H); 7,16 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,84 (d, 2H); 6,66 (m, 1H); 4,38 (h, 1H); 2,89 (t, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 1,89 (s, 3H); 1,68 (t, 2H); 0,81 (m, 4H); 0,59 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 537,2 (MH+, 100%)

563

Ejemplo 9.187: Preparación de 2-dimetilamino-etil del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A84).

El compuesto **A84** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (16 mg, 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,37 (m, 3H); 7,11 (s, 1H); 6,83 (d, 2H); 4,39 (h, 1H); 2,95 (t, 2H); 2,61 (m, 2H); 2,03(m, 2H); 1,89 (s, 3H); 1,37 (t, 2H); 1,03 (s, 6H); 0,86 (m, 2H); 0,60 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 489,2 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.188: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A85).

El compuesto **A85** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.130 en forma de un sólido amarillo (750 mg, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (d, 2H); 8,51 (s ancho, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,08 (d, 2H); 4,18 (m, 2H); 3,59 (s ancho, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,73 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 1,79 (m, 2); 1,70 (s ancho, 3H); 1,43 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 487,1 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.189: Preparación de 1-(4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona (Compuesto A90).

El compuesto **A90** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.21 en forma de un sólido blanco (14 mg, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,58 (d, 2H); 8,09 (t, 3H); 3,59 (s ancho, 2H); 3,39 (s, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,79 (m, 3H); 1,66 (m, 4H); 1,16 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 485,3 (MH+, 100%).

Ejemplo 9.190: Preparación de ciclobutil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A91).

563

564

El compuesto **A91** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (62 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,60 (d, 2H); 8,57 (s ancho, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,07 (d, 2H); 4,93 (p,1H); 4,22 (m, 2H); 3,58 (s ancho, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,75 (s ancho, 2H); 2,34 (m, 2H); 2,06 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); 1,75 (m, 7H). LCMS (ESI), m/z 485,2 (MH+, 100%).

Ejemplo 9.191: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A102).

Se disolvieron en DMF (10 ml) 4-cloro-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (1,23 mmol, 250 mg), ter-butil éster del ácido 4-mercapto-piperidin-1-carboxílico (1,23 mmol, 268 mg) y carbonato de potasio (1,4 mmol, 203 mg) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El avance fue seguido por cromatografía en capa delgada y LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua seguida de una extracción con acetato de etilo. La eliminación de los solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna dio el compuesto **A102** en forma de un sólido blanco (264 mg, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,83 (s, 1H); 8,61 (d, 2H); 8,24 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 4,42 (h, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).. LCMS (ESI), m/z 490,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.192: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4-sulfinil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A105).

El compuesto **A102** (0,51 mmol, 250 mg) se disolvió in 1,2-dicloroetano (15 ml). A esto se agregó MCPBA (0,51 mmol, 88 mg). La mezcla se dejó agitar durante toda una noche a temperatura ambiente. El progreso se monitoreó mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. La mezcla de reacción se lavó

565

con una solución de cloruro de amonio en agua (pH 10) y una solución de bicarbonato de sodio en agua. El producto se extrajo con diclorometano. La eliminación de solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante HPLC dio el compuesto **A105** en forma de un sólido blanco (29 mg, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,12 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,66 (d, 2H); 8,15 (d, 2H); 4,22 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,00 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).. LCMS (ESI), m/z 506,2 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.193: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4-sulfonil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A106).

El compuesto **A102** (0,31 mmol, 150 mg) se disolvió en 1,2-dicloroetano (15 ml). A esto se agregó MCPBA en exceso (1,5 mmol, 268 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El avance se monitoreó mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. La mezcla de reacción se lavó con una solución de cloruro de amonio en agua (pH 10) y una solución de bicarbonato de sodio en agua. El producto se extrajo en diclorometano. La eliminación de solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante HPLC dio el compuesto **A106** en forma de un sólido blanco (46 mg, 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,31 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,65 (d, 2H); 8,17 (d, 2H); 4,25 (m, 3H); 3,90 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,80 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,70 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 522,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.194: Preparación de butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A108).

Paso 1: Preparación de 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

566

El compuesto **A107** (1,22 mmol, 620 mg) se disolvió en diclorometano (15 ml). A esto se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (8 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos a 40 ^{0}C. El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La evaporación de solventes orgánicos al vacío dio 1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-ilsulfanil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido blanco. (530 mg, 98%). LCMS (ESI), m/z 408,2 (MH+, 100%).

Paso 2: Preparación de butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A108).

El compuesto **A108** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (43 mg, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,72 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 4,36 (h, 1H); 4,01 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,35 (s, 2H); 0,88 (t, 3H). LCMS (ESI), m/z 508,4 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.195: Preparación de 2-metoxi-etil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A109).

El compuesto **A109** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (4 mg, 5%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,71 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 4,37 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,17 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,72 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 510,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.196: Preparación de 3,3-dimetil-butil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A110).

57a

567

El compuesto **A110** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (22 mg, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,71 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,87 (m, 3H); 4,36 (h, 1H); 4,10 (t, 2H); 3,96 (s ancho, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,51 (t, 2H); 0,85 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 536,2 (MH+, 100%).

Ejemplo 9.197: Preparación de 4-metil-pentil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A111).

El compuesto **A111** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI), m/z 536,2 (MH+, 100%).

Ejemplo 9.198: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-metanona (Compuesto A116).

Se disolvieron en DMSO (2 ml) ácido 5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico (0,12 mmol, 25 mg), e isopropilcloroformiato (0,12 mmol, 17 µL) y trietilamina (0,12 mmol, 17 µL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregaron 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,12 mmol, 50 mg) y exceso de trietilamina. La mezcla se calentó en un microondas durante 5 minutos a 120 ^{0}C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. La purificación mediante HPLC dio el compuesto **A116** en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI), m/z 567,3 (MH+, 100%).

Ejemplo 9.199: Preparación de 2-pirrolidin-1-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A121).

574

568

El compuesto **A121** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (29 mg, 27%). LCMS (ESI), m/z 515,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.200: Preparación de 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A122).

El compuesto **A122** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.177 en forma de un sólido blanco (20 mg, 20%). LCMS (ESI), m/z 531,3 (MH+, 100%)

Ejemplo 9.201: Preparación de etil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A123).

Se disolvieron en DMF (2 ml) clorhidrato de 1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (0,17 mmol, 70 mg), etilcloroformiato (0,25 mmol, 25 µL) y trietilamina (0,51 mmol, 72 µL) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se desactivó con agua. El producto se extrajo con acetato de etilo. La eliminación de solventes orgánicos al vacío y la purificación mediante HPLC dio el compuesto **A123** en forma de un sólido blanco (14 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_5S$ 445,49, experimental 446,10 (MH^+).

Ejemplo 9.202: Preparación de etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina (Compuesto A126).

Una mezcla de clorhidrato de etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilmetil-amina (30 mg, 0,064 mmol), 2-bromopiridina (0,62 µL, 0,64 mmol), y trietilamina (26 µL, 0,19 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 30 minutos a 165 ^{0}C. La

572

569

mezcla en bruto se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A126** en forma de un sólido blanco (5 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}FN_7O_2S$ 509,2, experimental 510,5 (MH^+).

Ejemplo 9.203: Preparación de etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina (Compuesto A127).

Una mezcla de clorhidrato de etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilmetil-amina (30 mg, 0,064 mmol), 2-bromo-5-trifluorometilpiridina (188 mg, 0,83 mmol), y trietilamina (27 µL, 0,19 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 20 minutos a 165 ^{0}C. La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A127** en forma de un sólido blanco (19 mg, 51%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{27}F_4N_7O_2S$ 557,19, experimental 578,3 (MH^+).

Ejemplo 9.204: Preparación de [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amina (Compuesto A128).

Una mezcla de [1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-piperidin-4-il-amina (100 mg, 0,24 mmol), 2-bromo-4-trifluorometilpiridina (166 mg, 0,73 mmol), y carbonato de potasio (102 mg, 0,73 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 20 minutos a 165 ^{0}C. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC para suministrar el compuesto **A128** en forma de un sólido blanco (41 mg, 32%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{22}F_3N_7O_2S$ 517,15, experimental 518,2 (MH^+).

Ejemplo 9.205: Preparación de [1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina (Compuesto A133).

573

570

Una mezcla de 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-ilamina (354 mg, 1,68 mmol), 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (500 mg, 1,53 mmol), y carbonato de potasio (3,18 g, 23 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto **A133** en forma de un sólido blanco (700 mg, 91%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}FN_8O_3S$ 500,18, experimental 501,1 (MH^+).

Ejemplo 9.206: Preparación de [1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina (Compuesto A134).

El compuesto **A134** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.205 en forma de un sólido blanco (712 mg, 93%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}FN_8O_3S$ 500,18, experimental 501,1 (MH^+).

Ejemplo 9.207: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto A140).

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (431 mg, 2,3 mmol) e hidruro de sodio (92 mg, 3,82 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó 4-cloro-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (500 mg, 1,53 mmol) y se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía flash para dar el compuesto **A140** en forma de un sólido blanco (495 mg, 45%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_5S$ 477,15, experimental 478,2 (MH^+).

574

571

Ejemplo 9.208: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto A141).

El compuesto **A141** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.205 en forma de un sólido blanco (723 mg, 49%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_4S$ 458,17, experimental 459,2 (MH^+).

Ejemplo 9.209: Preparación de Isopropil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto A142).

Una mezcla de [1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-il-amina (20 mg, 0,048 mmol), isopropilcloroformiato (7,2 µL, 0,52 mmol), y trietilamina (20 µL, .144 mmol) en DMF (500 µL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **A142** en forma de un sólido blanco (9 mg, 41%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}FN_6O_4S$ 462,15 experimental 463,3 (MH^+).

Ejemplo 9.210: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto A156).

El compuesto **A156** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.207 en forma de un sólido blanco (758 mg, 68%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_5S$ 459,16, experimental 460,2 (MH^+).

Ejemplo 9.211: Preparación de {4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona (Compuesto A185).

El compuesto **A185** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.25 en forma de un sólido blanco (5 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{24}N_6O_4S_2$ 560,13, experimental 561,4 (MH^+).

575

572

EJEMPLO 10

Ejemplo 10.1: Preparación de isobutil éster del ácido 4-[9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B1).

Método general para la adición de un cloroformiato

El compuesto **B2**, ver Ejemplo 10.2, (75 mg, 0,17 mmol) y TEA (0,34 mmol, 2 equiv.) se disolvieron in DMF anhidro (3 ml) y se agregó isobutil cloroformiato a la solución, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto en bruto purificado mediante HPLC dio el compuesto **B1** en forma de un sólido blanco (46 mg, 57%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 3H), 0,955 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_5S$ 474,17, LCMS (ESI) m/z 475,4 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo 10.2: Preparación de 9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)-9H-purina (Compuesto B2).

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 9.6 para dar el compuesto **B2** en forma de un sólido de color tostado (171 mg, 95%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,41(s, 1H); 9,07(s, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 5,64 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 3,23 (m, 2H); 2,26 (m, 2H); 2,08 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{16}H_{18}N_6O_3S$ 374,12, se observó LCMS (ESI) m/z 375,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.3: Preparación de {4-[9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona (Compuesto B3).

Utilizando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 9.7, el compuesto **B3** se preparó y se aisló en forma de un sólido color crema (47 mg, 58%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,23 (s, 1H); 8,70 (m, 2H); 8,62 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 7,80 (m, 1H); 5,76 (m, 1H); 4,18 (bs, 1H); 3,79 (m, 2H);

576

573

3,47 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,00 (1H). LCMS: calculado para $C_{22}H_{21}N_7O_4S$ 479,14, experimental 480,3 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo 10.4: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[9-(4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B4).

Procedimiento general de formación de purinas

Paso 1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[5-amino-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.

Se disolvió ter-butil éster del ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (647 mg, 1,3 mmol) en acetato de etilo en atmósfera de nitrógeno y luego se agregó Pd 10%/ C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para dar ter-butil éster del ácido 4-[5-amino-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color tostado (535 mg, 89%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,77-1,67 (m,4H), 1,48 (s, 9H), 3,04 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 5,32 (m,1H), 6,96 (s, NH), 7,53 (t, NH), 7,70 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 8,16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_5S$ 463,19, experimental 464,3 (MH^+).

Paso 2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[9-(4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B4).

Se disolvió ter-butil éster del ácido 4-[5-amino-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (300 mg, 0,6 mmol) en una mezcla de trietil ortoformiato (4 ml) y anhídrido acético (4 ml), y luego la mezcla se calentó a reflujo a 140°C durante 15 horas. El producto en bruto se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo, luego se secó al vacío. El sólido se precipitó en acetonitrilo/agua y dio el compuesto B4 en forma de un sólido color durazno (205 mg, 67%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,95-1,91 (m, 2H), 2,14-2,11 (m,2H), 3,12 (s,3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,94-

579

574

3,91 (m, 2H), 5,61 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473,17, experimental 474,3 (MH+).

Ejemplo 10.5: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[9-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B5).

El compuesto B5 se preparó de manera similar a la descripta en el ejemplo 10.4 salvo utilizando ter-butil éster del ácido 4-[5-amino-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido color durazno (502 mg, 81%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 1,95-1,91 (m, 2H), 2,14-2,11 (m,2H), 3,31 (s,3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 5,61 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_5S$ 474,17, experimental 475,3(MH^+).

Ejemplo 10.6: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B6).

Utilizando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 10.4 dio el compuesto B6 en forma de un sólido amarillo (75 mg, 25%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,59 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,19 (d, 2H); 8,15 (t, 1H); 7,98 (d, 1H); 5,62 (m, 1H); 3,93-3,81 (m, 2H); 3,35-3,27 (m, 2H); 3,14 (s,3H); 2,10 (m,2H); 1,97-1,92 (m, 2H); 1,49 (s, 9H). LCMS: calculado para $C_{22}H_{26}FN_5O_5S$ 491,16, se observó 492,3 ($M+H^+$, 100%).

EJEMPLO 11

Ejemplo 11.1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C1).

Paso 1: Preparación de 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina.

A una solución de (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina en diclorometano (8 ml) y solución acuosa al 50% de ácido acético (6 ml)

528

se agregó gota a gota nitrito sódico (64,6 mg, 0,937 mmol) en agua (1 ml) a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La capa orgánica luego se separó, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración seguida de la eliminación de volátiles en alto vacío dio el producto deseado en forma de un sólido amarillo (205 mg, 77,8%).

Paso 2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C1).

El compuesto **C1** se obtuvo en forma de un sólido amarillo. (101,1 mg, 66%) mediante un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 9.1 utilizando 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ (ppm): 8,92 (s, 1H); 8,52 (d, 2H); 8,24 (d, 2H); 5,68 (m, 1H); 3,78 (m, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,26 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{28}N_6O_5S$: m/z experimental 475,3 (MH^+, 100%).

EJEMPLO 12

Ejemplo 12.1: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto D1).

Paso 1: Preparación de fenil éster del ácido 4-metansulfonil-benzoico.

A una solución del ácido 4-metansulfonil-benzoico (20 g, 99,9 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml), se agregó cloruro de oxalilo (13,1 ml, 149,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con DMF (2 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 10 horas. Se concentró al vacío y se disolvió con CH_2Cl_2 (200 ml). Se trató con fenol (10,5 ml, 120 mmol) seguido de Et_3N (16,7 ml, 120 mmol) a 0°C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. Se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml), se secó y se concentró al vacío.

576

El compuesto deseado, fenil éster del ácido 4-metansulfonil-benzoico, se obtuvo por cristalización a partir de metanol (200 ml) en forma de cristales blancos con un 78% de rendimiento (21,5 g).^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J* = 7,1, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,1, 2H), 7,55 ~ 7,51 (m, 2H), 7,37 ~ 7,35 (m, 3H), 3,35 (s, 3H). LCMS 277,0 [M+H].

Paso 2: Preparación de 1-(4-metansulfonil-fenil)-2-nitro-etanona.

A una suspensión de ter-butóxido de potasio (24,3 g, 217,1 mmol) en DMSO (150 ml), se agregó CH_3NO_2 (11,7 ml, 217,1 mmol), a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó fenil éster del ácido 4-metansulfonil-benzoico (20,0g, 72,4 mmol) en una porción a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se vertió en agua helada (200 ml) y luego se agregó urea (2,17 g, 36,2 mmol). La reacción se acidificó con HCl 5,0 M a pH = ~ 5 a 0 °C. Se agregó agua a la reacción (1 L) y se agitó durante 1 hora. El sólido amarillo pálido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (13,2 g, 75,2%). ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,19 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 3,35 (s, 3H). LCMS 244,5 [M+H].

Paso 3: Preparación de 1-(4-metansulfonil-fenil)-2-nitro-etanon oxima.

A una solución de 1-(4-metansulfonil-fenil)-2-nitro-etanona (12,5 g, 51,4 mmol) en etanol (100 ml), se agregó NH_2OH.HCl (3,57 g, 51,4 mmol) y ácido acético (33 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La reacción se concentró para dar el compuesto en bruto el cual se recristalizó a partir de éter de petróleo/ hexano (1/3) en forma de cristales blancos (10,3 g, 83,4%). ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). LCMS 259,2[M+H].

Paso 4: Preparación de etil éster del ácido 3-(4-metansulfonil-fenil)-4-nitro-isoxazol-5-carboxílico.

—88c

577

A una solución de oxima de 1-(4-metansulfonil-fenil)-2-nitro-etanona (10,0 g, 38,7 mmol) en éter (100 ml) y THF (50 ml) se agregó etil cloro etiloxalato (4,29 ml, 38,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con éter. El compuesto se disolvió en THF (50 ml) y éter (100 ml) y se trató con una solución de Et_3N (~ 1,5 ml) en THF (10 ml). La terminación de la reacción se determinó mediante TLC. La reacción se vertió en H_2O (200 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto en bruto deseado en forma de un sólido. El compuesto se recristalizó en acetato de etilo/hexano (50 ml/ 150 ml) para dar el compuesto deseado (6,2 g, 47%) en forma de cristales amarillentos. ^1H RMN (400Mz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 7,1, 2H), 8,21 (d, J = 7,1, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,63 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Paso 5: Preparación de etil éster del ácido 4-amino-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol-5-carboxílico.

Se suspendió etil éster del ácido 3-(4-metansulfonil-fenil)-4-nitro-isoxazol-5-carboxílico (6,2 g) en NH_4Cl *sat.* (100 ml) y se trató con Zn (10,0 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas y se agregó acetato de etilo (100 ml). Después de agitar durante 1 hora, se filtró el zinc. Se tomó el acetato de etilo y se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (4,3 g, 77%). El producto se cristalizó en acetato de etilo/hexano (1/3) para dar el compuesto deseado. LCMS 311,1 [M+H].

Paso 6: Preparación de amida del ácido 4-amino-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol-5-carboxílico.

A una solución de etil éster del ácido 4-amino-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol-5-carboxílico (4,0 g, 12,9 mmol) en metanol (50 ml) y THF (50 ml), se agregó una solución de NH_4OH (100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 24 horas. Los precipitados se filtraron y se lavaron con H_2O (100

564

578

ml). El compuesto se secó al vacío para dar el producto en bruto el cual se utilizó para el próximo paso sin purificación posterior. LCMS 282,1 [M+H].

Paso 7: Preparación de 3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxaz l[4,5-d]pirimidin-7-ol.

A una suspensión de amida del ácido 4-amino-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol-5-carboxílico (2,5 g, 8,9 mmol) en $CH(OEt)_3$ (30 ml), se agregó anhídrido acético (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y vertió en H_2O (50 ml). El material orgánico se extrajo con acetato de etilo(50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto en bruto se utilizó para el próximo paso sin purificación posterior. LCMS 292,0 [M+H].

Paso 8: Preparación de 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidina.

Se suspendió 3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-ol (0,5 g, 1,7 mmol) en $POCl_3$ (10 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se vertió en hielo cuidadosamente y los precipitados se filtraron. El sólido se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se purificó en SiO_2 con 30% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto deseado (0,42 g, 80,1%).

Paso 9: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto D1).

Se disolvió ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,1 g, 0,49 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató con NaH, dispersión en aceite al 60% (20 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, se agregó 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidina (0,15 g, 0,49 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y

582

579

hexano (1/1) para dar ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (0,14 g, 61%). ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,1, 2H), 8,34 (d, *J* = 7,1, 2H), 4,11 ~ 3,83 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,41 ~ 1,22 (m, 4H). LCMS 475,3[M+H].

Ejemplo 12.2: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-{[etil-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto D2).

Se disolvió ter-butil éster del ácido 4-etilaminometil-piperidin-1-carboxílico (0,12 g, 0,49 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató con NaH, dispersión en aceite al 60% (20 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, se agregó 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidina (0,15 g, 0,49 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo se sometió a SiO_2 con acetato de etilo y hexano (1/1) para dar el compuesto D2 (0,82 g, 61%). ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,1, 2H), 8,34 (d, *J* = 7,1, 2H), 4,10 ~ 3,74 (m, 7H), 3,52 (m, 1H), 3,25 (t, 3H), 1,41 ~ 1,22 (m, 4H). LCMS 516,3[M+H].

Ejemplo 12.3: Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-ilsulfanil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto D3).

Se disolvieron en DMF (10 ml) 7-cloro-3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidina (0,19 mmol, 60 mg), ter-butil éster del ácido 4-mercapto-piperidin-1-carboxílico (0,25 mmol, 54 mg) y carbonato de potasio (0,28 mmol, 35 mg) y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa delgada y LCMS. La reacción se trató con agua y el compuesto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío. La purificación mediante HPLC dio el

580

compuesto **D3** en forma de un sólido blanco (40 mg, 35%). ^{1}H RMN (400Mz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H); 8,71 (d, 2H); 8,15 (d, 2H); 4,44 (h, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,13 (s, 3H); 2,19 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,47 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 491,1 (MH+, 100%)

Ejemplo 12.4: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto D4).

Se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazol[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (1,2 g, 2,53 mmol) y se enfrió hasta 0°C. La reacción se trató con HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml) a la misma temperatura. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante cinco horas. La reacción se concentró al vacío y se cristalizó en metanol (10 ml). El precipitado se filtró y se secó para dar el clorhidrato de la amina. La sal se agitó en CH_2Cl_2 (20 ml) y se trató con Et_3N y cloro isopropilcloroformiato a 0°C. Después de agitar durante cinco horas, la reacción se vertió en H_2O (20 ml). El compuesto orgánico se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 para dar el compuesto **D4** (970 mg, 83,4%). ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,0, 2H), 8,35 (d, *J* = 7,0, 2H), 4,11 ~ 3,83 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,25 (d, 6H), 1,41 ~ 1,22 (m, 4H). LCMS 461,6 [M+H].

Ejemplo 13.1: Preparación de Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto F5).

Paso 1: Preparación de dietil éster del ácido 2-[(2-yodo-fenilamin)-metilen]-malónico.

Se mezclaron 2-yodoanilina (50 g, 228,3 mmol) y dietil éster del ácido 2-etoximetilen-malónico (50 ml, 251,1 mmol) y la solución se agitó a 110°C durante 3 horas. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se purificó a través

584

581

de un taco de sílice. El producto se eluyó con acetato de etilo/hexanos (10-50%) y el solvente se eliminó a presión reducida para dar dietil éster del ácido 2-[(2-yodo-fenilamino)-metilen]-malónico en forma de un polvo blancuzco (81,4 g, 91,6%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,49 (t, 3H), 1,54 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,52 (q, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 8,59 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{16}INO_4$ 389,01, experimental 390,1 (MH^+).

Paso 2: Preparación de etil éster del ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

En un balón de dos bocas (250 ml), se colocó feniléter (60 ml) a reflujo sobre una plancha de calentamiento. Cuando se inició la ebullición, se agregó ácido p-toluensulfónico (0,140 g). Se disolvió dietil éster del ácido 2-[(2-yodo-fenilamino)-metilen]-malónico en feniléter (20 ml) y la mezcla se vertió en el solvente hirviendo. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El producto en bruto se transfirió a un vaso de precipitados y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron hexanos (600 ml) y se observó un precipitado. La mezcla se agitó durante 5 min, seguido de filtración del sólido y lavado completo con hexanos para dar etil éster del ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en forma de un sólido grisáceo (2 g, 46%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,43 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 7,36 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,4 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{10}INO_3$ 342,97, experimental 343,9 (MH^+).

Paso 3: Preparación de ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quin lin-3-carboxílico.

Se suspendió etil éster del ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (2 g, 5,83 mmol) en NaOH 10% en agua (20 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 1 hora. El producto en bruto se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl concentrado. El sólido se filtró y se lavó

585

582

completamente con agua para dar ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en forma de un sólido rosado (1,5 g, 81,6%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,04 (t, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 8,71 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{10}H_6INO_3$ 314,94, experimental 316 (MH^+).

Paso 4: Preparación de 8-yodo-1H-quinolin-4-ona.

Se suspendió ácido 8-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (15,69 g, 49,8 mmol) en feniléter (40 ml) y la mezcla se calentó hasta ebullición. Después de 30 min, la reacción se completó por LCMS. El producto en bruto se transfirió a un vaso de precipitados y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron hexanos (500 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se recuperó por filtración, se lavó completamente con hexanos y se purificó mediante HPLC para dar 8-yodo-1H-quinolin-4-ona en forma de un sólido color marrón (4,4 g, 23%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 6,14 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H). Masa exacta calculada para C_9H_6INO 270,95, experimental 271,8 (MH^+).

Paso 5: Preparación de 4-cloro-8-yodo-quinolina.

Se suspendió 8-yodo-1H-quinolin-4-ona (3,36 g, 8,72 mmol) en $POCl_3$ (8 ml, 87,2 mmol) y se agregó DMF anhidra en cantidades catalíticas (6,72 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El producto en bruto caliente se vertió en hielo y la mezcla se agitó hasta que el hielo se fundió completamente. El sólido se filtró, se lavó completamente con agua y se mantuvo en estufa de vacío durante toda una noche para dar 4-cloro-8-yodo-quinolina en forma de un sólido grisáceo (2,47 g, 98%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,45 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H). Masa exacta calculada para C_9H_5ClIN 288,92, experimental 289,9 (MH^+).

Paso 6: Preparación de 8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-cloro-quinolina.

583

A una solución de 4-cloro-8-yodo-quinolina (14,5 mg, 0,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (57 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se agregó solución 0,5M en THF de yoduro de 2-fluoro-4-bromozinc (1 ml) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó durante toda una noche a 65°C. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc 15%/ hexano para dar 8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-cloro-quinolina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,41 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,78 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{15}H_8BrClFN$ 334,95, experimental 336,2 (MH^+).

Paso 7: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[8-(4-brom -2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto F5).

En un recipiente de reacción de 10 ml equipado con un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, NaH (60% en aceite mineral, 40 mg, 1 mmol) e isopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (37 mg, 0,2 mmol). Se agregó THF (anhidro, 1,2 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se agitó alrededor de 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó en una porción 8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-cloro-quinolina (1 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche en atmósfera de N_2 a 65°C y la mezcla pastosa resultante se tornó levemente amarillenta. A la mezcla pastosa se agregó CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna dio el compuesto deseado **F5** en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,56 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,74 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}BrFN_2O_3$ 486,10, experimental 487,2 (MH^+).

584

Ejemplo 13.2: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[8-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto F2).

Paso 1: Preparación de isopropil éster del ácido 4-(8-cloro-quinolin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

En un balón de 50 ml equipado con un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, NaH (60% en aceite mineral, 1,1 g, 30 mmol) e isopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,93 g, 5 mmol). Se agregó THF (anhidro, 20 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se agitó alrededor de 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó en una porción 4,8-dicloro-quinolina (1 g, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche en atmósfera de N_2 a 80°C y la mezcla pastosa resultante se volvió levemente amarillenta. A la mezcla pastosa se agregó CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna dio isopropil éster del ácido 4-(8-cloro-quinolin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,87 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}ClN_2O_3$ 348,12, experimental 349,2 (MH^+)

Paso 2: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[8-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.

En un balón de 25 ml equipado con un condensador de reflujo y un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, isopropil éster del ácido 4-(8-cloro-quinolin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (198 mg, 0,57 mmol), ácido 4-metiltiofenilborónico (287 mg, 1,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (98 mg, 0,085 mmol), carbonato de sodio 2M (0,6 ml) y tolueno (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo 36 horas en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H_2O. El extracto orgánico se secó y se concentró

588

585

para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc 50%/ hexano y HPLC preparativa para dar el producto deseado. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,81 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,11 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_3S$ 436,18, experimental 437,2 (MH^+).

Ejemplo 13.3: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[8-(4-metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto F3).

En un balón de 25 ml inmerso en un baño de hielo se colocó una barra de agitación y el compuesto F2 (16 mg, 0,037 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Se agregó una solución de mCPBA (19 mg, 0,081 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó una solución de bisulfito sódico. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,29 (d, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,08 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_5S$ 468,17, experimental 469,2 (MH^+).

Ejemplo 13.4: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[8-(4-isopropoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto F4).

En un balón de 25 ml equipado con un condensador a reflujo y un septo de entrada de N_2 se colocó una barra de agitación, isopropil éster del ácido 4-(8-cloro-quinolin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,57 mmol), ácido 4-isopropoxifenilborónico (304 mg, 1,7 mmol), carbonato de sodio 2M (0,6 ml) y tolueno (4 ml). La mezcla se desgasificó durante unos pocos minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (98 mg, 0,085 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en atmósfera de N_2. La mezcla

587

586

resultante se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con H_2O. El extracto orgánico se secó y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc 50% /hexano y HPLC preparativa para dar el producto deseado. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,39 (d, 6H), 2,03 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,06 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{32}N_2O4$ 448,24, experimental 449,4 (MH^+).

EJEMPLO 14

Protocolo para Respuestas de Dosis de RUP3 en Melanóforos

Los melanóforos se mantuvieron en cultivo según lo informado por Potenza, M. N. y Lerner, M. R., en Pigment Cell Research, Vol. 5, 372-378, 1992 y se transfectaron con el vector de expresión **RUP3** (pCMV) utilizando electroporación. A continuación de la electroporación, las células transfectadas se plaquearon en placas de 96 pocillos para el ensayo. Las células luego se dejaron desarrollar durante 48 horas para recuperarse del procedimiento de electroporación y lograr los niveles máximos de expresión del receptor.

El día del ensayo, el medio de desarrollo de las células se reemplazó con un buffer libre de suero que contenía melatonina 10 nM. La melatonina actúa mediante un GPCR acoplado con Gi endógeno en los melanóforos para disminuir los niveles de AMPc intracelular. En respuesta a la disminución de los niveles de AMPc, los melanóforos transfieren su pigmento al centro de la célula. El efecto neto de esto es una disminución significativa en la lectura de absorbancia de la monocapa celular en el pocillo, medida a 600-650nM.

Después de una incubación de 1 hora en melatonina, las células se volvieron totalmente pigmentadas. En este punto se obtuvo una lectura de absorbancia basal. Luego se agregaron diluciones en serie de compuestos de

590

587

ensayo a la placa y compuestos que estimulan el RUP3 produciendo el aumento en los niveles de AMPc intracelulares. En respuesta a estos niveles de AMPc elevados, los melanóforos transfieren su pigmento nuevamente a la periferia celular. Después de una hora, el pigmento de las células estimuladas queda totalmente disperso. La monocapa celular en el estado disperso absorbe mucha más luz en el rango de 600-650nm. El incremento medido en la absorbancia comparado con la lectura basal permite cuantificar el grado de estimulación del receptor y graficar una curva de dosis-respuesta.

Los compuestos en los ejemplos anteriores se examinaron utilizando el ensayo demelanóforos. Los compuestos representativos y sus correspondientes valores de EC_{50} se muestran en la tabla 10 a continuación:

Tabla 10

Compuesto	RUP3 (EC_{50}) (nM)
A5	12,7
B5	59,1
C1	13,0

Otros compuestos en los Ejemplos mostraron actividades de EC_{50} en el ensayo de melanóforos inferiores a alrededor de 10 μM. Cada una de las realizaciones de la presente invención pueden, alternativamente, limitarse a referirse a los compuestos que muestran alrededor de 100 veces o más la unión al RUP3 en comparación con el receptor del factor-1 de liberación de la corticotrofina (CRF-1); una revisión reciente de los compuestos de CRF-1 se puede hallar en Expert Opin. Ther. Patents **2002**, *12(11)*, 1619-1630, incorporada a la presente como referencia en su totalidad.

EJEMPLO 15

588

Estudio de la ingesta alimentaria

Seadministraron en forma independiente a ratas macho ZDF (Zucker, diabéticas obesas) que pesan entre 350 y 400 g, dosis de dos quimiotipos divergentes estructuralmente que exhibían agonismo por receptor RUP3. Se administraron dosis diarias a las ratas por vía oral con vehículo (PEG 400 100%), el primer compuesto (30mg/kg, 100mg/kg), o el segundo compuesto (10mg/kg, 30mg/kg) a un volumen de 3ml/kg. El peso corporal y la ingesta alimentaria se monitorearon y se registraron diariamente. La Tabla 11, a continuación, ilustra el peso corporal (g) la ingesta alimentaria acumulada (g) tomada después de 7 y 14 días de la administración de las dosis.

Tabla 11

		Ingesta alimenticia acumulada (g)		Peso corporal (g)	
Sustancia	Dosis (mg/Kg)	Semana 1	Semana 2	Semana 1	Semana 2
Primer Compuesto	Vehículo	321	672	390	395
	30 mg/Kg	271	557	383	383
	100 mg/Kg	211	457	361	376
Segundo Compuesto	Vehículo	261	563	393	393
	10 mg/Kg	217	459	388	390
	30 mg/Kg	159	307	377	373

Los expertos en la técnica reconocerán que se podrán realizar varias modificaciones, agregados, sustituciones y variantes a los ejemplos ilustrativos presentados en la presente sin apartarse del espíritu de la presente invención, y se consideran por lo tanto dentro del alcance de la invención. Todos los documentos mencionados anteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a, publicaciones

592

591

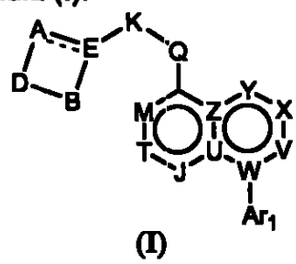
impresas, y solicitudes de patente provisorias y regulares, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

593

590

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8};

\--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es O, S, S(O) o $S(O)_2$;

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es un enlace;

W es N o C;

594

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4},

592

dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

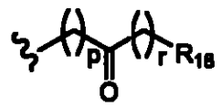
Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente

596

593

sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

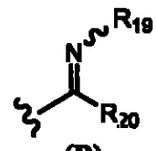
dos grupos adyacentes seleccionados del grupo formado por R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

594

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

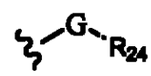
R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y

595

R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}-C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3, o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y

599

596

ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR_5;

Y es CR_{10};

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR_5, donde R_5 es –H, $-CH_3$ o $–N(CH_3)_2$;

Y es CR_{10}, donde R_{10} es –H o $–CH_3$;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es C-H;

Y es C-H;

597

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde ---- es un enlace simple

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es O.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es S, S(O) o $S(O)_2$.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde K se selecciona del grupo formado por $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde K es un enlace.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde tanto A como B son $-CH_2-$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

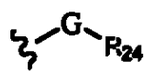
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es $-CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde E es CH y D es $N-R_2$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde E es CH y D es CHR_2.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

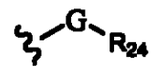
604

598

donde G es:

-NHC(O)-, -NH-, -NHC(O)O-, -CH_2NHC(O)- o un enlace; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-7}.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es de la Fórmula (C):



(C)

donde:

G es -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}$- o un enlace, donde R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, heterocíclico y fenilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es –C(O)OR_{24} y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente

602

599

sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo,

603

600

fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4},

601

601

alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4},, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4} y halógeno.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico,

607

602

heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

606

603

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino,

609

604

dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

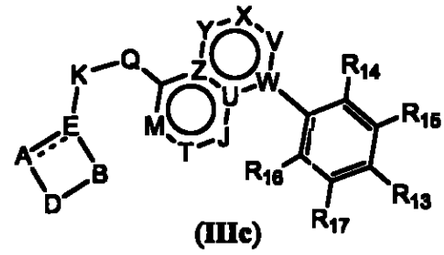
donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

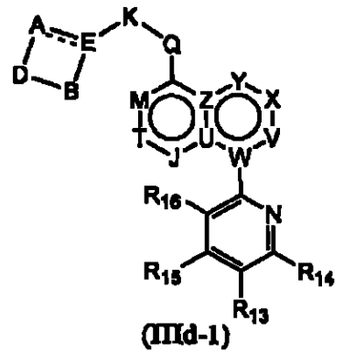
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula IIIc, IIId-1 o IIId-2:

bas

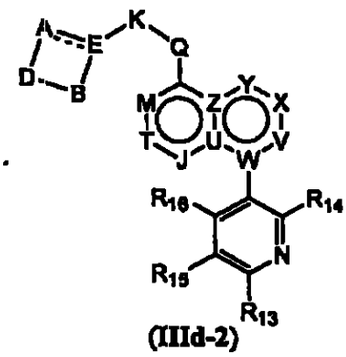
605



(IIIc)

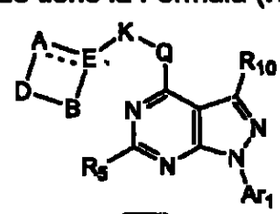


(IIId-1)



(IIId-2)

32. Un compuesto que tiene la Fórmula (H7):



(H7)

o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico;

donde:

A es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

B es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$;

E es CH;

___ es un enlace simple;

D es $N-R_2$;

K es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, o un enlace;

Q es O, S, S(O), $S(O)_2$, NH;

R_5 es H, CH_3 o $N(CH_3)_2$;

R_{10} es H o CH_3;

609

606

R_2 es $-CR_{25}R_{26}C(O)R_{24}-$, $-C(O)R_{24}-$, $-C(O)NR_{25}R_{24}-$, $-R_{24}$, $-C(O)OR_{24}-$, $-C(S)NR_{25}R_{24}-$ o $-CR_{25}R_{26}R_{24}-$, donde R_{24} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico; y R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4},

607

alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

E es CH;

--- es un enlace simple;

D es N-R_2;

K es un enlace;

Q es O o NH;

R_5 y R_{10} son ambos H;

R_2 es $-C(O)OR_{24}-$, donde R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fenoxi; y

Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo,

614

608

heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6} y halógeno.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

E es CH;

\--- es un enlace simple;

D es N-R_2;

K es un enlace;

Q es O o NH;

R_5 y R_{10} son ambos H;

R_2 es -C(O)OR_{24}-, donde R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7};

Ar_1 es fenilo, 3-piridilo o 2-piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17},

y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente CH_3 o F.

35. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, donde R_2 se selecciona del grupo formado por metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo y n-pentiloxicarbonilo.

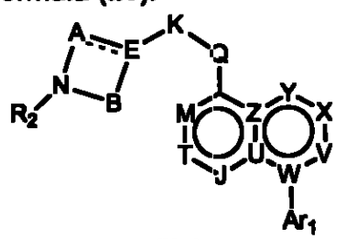
36. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, donde R_{13} se selecciona del grupo formado por sulfamoílo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo, butirilsulfamoílo, pentanoilsulfamoílo, metansulfonilo, etansulfonilo, propan-1-sulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-

612

609

hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, fosfonooximetilo, 2-fosfonooxietilo, 3-fosfonooxipropilo y 4-fosfonooxibutilo.

37. Un compuesto de Fórmula (IIv):



(IIv)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, halcalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es un enlace;

W es N o C;

693

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8},

64

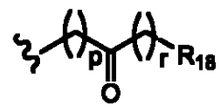
dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente

612

sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-3}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

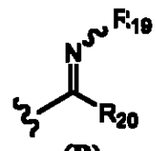
dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

613

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

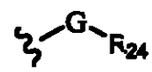
R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y

614

R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, $-C(O)NR_{25}$-, $-NR_{25}$-C(O)-, $-NR_{25}$-, $-NR_{25}C(O)O$-, $-OC(O)NR_{25}$-, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)$-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, -OC(S)-, $-CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)$-, -C(O)-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, $-C(O)NR_{25}$-, -C(O)O-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, $-CR_{25}R_{26}$-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y

615

ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N; y

con la condición de que el compuesto no sea etil éster del ácido 4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; etil éster del ácido 4-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; etil éster del ácido 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico; etil éster del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico o etil éster del ácido 4-(1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxílico.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR_5;

Y es CR_{10};

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es CR_5, donde R_5 es –H, $-CH_3$ o $-N(CH_3)_2$;

619

616

Y es CR_{10}, donde R_{10} es –H o $–CH_3$;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde:

M, J, X y W son todos N;

T es C-H;

Y es C-H;

V es un enlace y

Z y U son ambos C.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde ---- es un enlace simple.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con diqluilamino C_{2-6}.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_4 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, isopropilo y 2-dimetilaminoetilo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_4 es H.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde K se selecciona del grupo formado por $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde K es un enlace.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde tanto A como B son $-CH_2-$.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

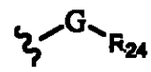
49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

620

617

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde A es $-CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es un grupo de Fórmula (C):

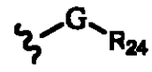


(C)

donde G es:

$-NHC(O)-$, $-NH-$, $-NHC(O)O-$, $-CH_2NHC(O)-$ o un enlace; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-7}.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es de la Fórmula (C):



(C)

donde:

G es $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}-$ o un enlace, donde R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, heterocíclico y fenilo.

627

618

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo,

619

fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

623

620

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4},, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4} y halógeno.

624

621

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-}

624

622

4, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente

626

623

sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes

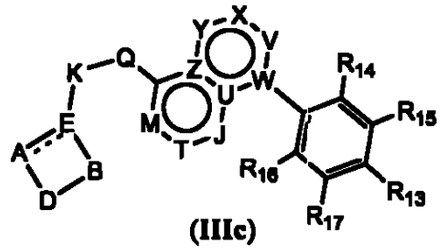
~~623~~

624

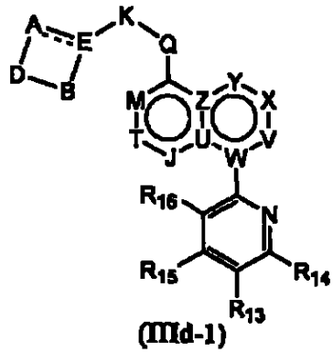
seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

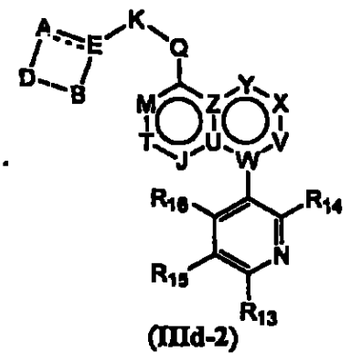
66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, que tiene la Fórmula IIIc, IIId-1 o IIId-2:



(IIIc)

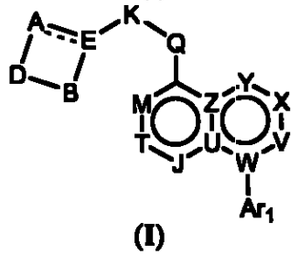


(IIId-1)



(IIId-2)

67. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo; donde:

628

625

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

\- - - es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, halcalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C;

V es N o CR_8;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4},

629

626

dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

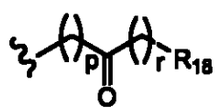
Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-8}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida

630

627

C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterociclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterociclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

624

628

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{16} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

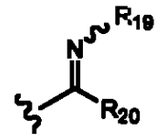
R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6},

629

cicloalquil C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es -Ar_2-Ar_3, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



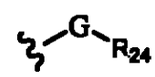
(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

630

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}-C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiourello C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiourello C_{1-4}, haloalcoxi

634

631

C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde ___ es un enlace simple.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Q es O.

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Q es S, S(O) o $S(O)_2$.

71. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Q es NR_4.

72. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con diqluilamino C_{2-8}.

73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_4 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, isopropilo y 2-dimetilaminoetilo.

74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_4 es H.

75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde K se selecciona del grupo formado por $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$.

76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde K es un enlace.

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde tanto A como B son $-CH_2-$.

78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

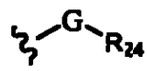
80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde A es $-CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$.

632

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde E es CH y D es N-R_2.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde E es CH y D es CHR_2.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es un grupo de Fórmula (C):

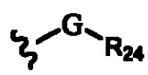


(C)

donde G es:

-NHC(O)-, -NH-, -NHC(O)O-, $-CH_2NHC(O)-$ o un enlace; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-7}.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es de la Fórmula (C):



(C)

donde:

G es $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, -C(O)-, $-C(O)NR_{25}-$, -C(O)O-, $-C(S)NR_{25}-$, $-CR_{25}R_{26}-$ o un enlace, donde R_{25} y R_{26} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo y nitro, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con

605

633

1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, heterocíclico y fenilo.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico.

87. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

88. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)OR_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}.

89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4},

634

634

amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

90. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde R_2 es $-C(O)R_{24}$ y R_{24} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alquilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

91. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7}

635

635

y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

92. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4},, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4},

639

636

amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4} y halógeno.

93. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

94. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano,

645

637

dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

95. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde dichos acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y

644

638

alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

96. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

97. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16};

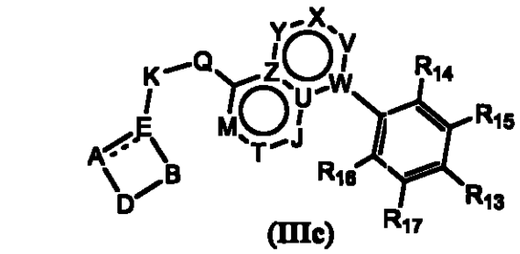
donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico y sulfonamida, y donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes

642

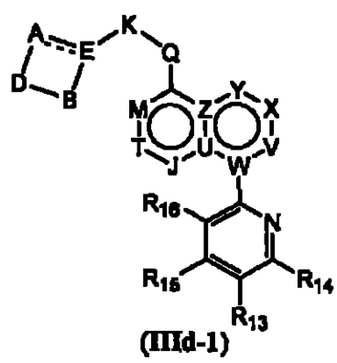
seleccionados independientemente del grupo formado por acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

R_{14}, R_{15} y R_{16} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y halógeno.

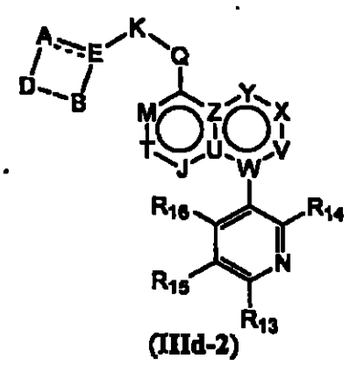
98. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, que tiene la Fórmula IIIc, IIId-1 o IIId-2:



(IIIc)



(IIId-1)



(IIId-2)

99. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo integrado por:

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–3,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

640

isobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1-(4-metansulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidina;

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;

(3-fluoro-fenil)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(1-ter-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

furan-2-il-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona;

2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona;

2-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona;

{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona;

644

641

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–metil–piridin–3–il)–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–metil–isoxazol–3–il)–metanona;

2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–1–tiofen–2–il–etanona;

4–(1–bencil–azetidin–3–iloxi)–1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–3,3–dimetil–butan–2–ona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–pirazin–2–il–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–metil–pirazin–2–il)–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–pirimidin–5–il–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–piridazin–4–il–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–tiofen–2–il–metanona;

(3,4–dimetil–isoxazol–5–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

3–ter–butoxi–1–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–propan–1–ona;

ter-butil éster del ácido (3–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–3–oxo–propil)–metil–carbámico;

642

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–trifluorometil–piridin–3–il)–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(4–metil–[1,2,3]tiadiazol–5–il)–metanona;

(3,5–dimetil–isoxazol–4–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(2,5–dimetil–2H–pirazol–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(3–metil–isoxazol–5–il)–metanona;

piridin–4–ilamida del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbotioico;

(3,5–dimetil–isoxazol–4–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(3,5–bis–trifluorometil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 3–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–azetidin–1–carboxílico;

butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

propil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(3–fluoro–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(2,4–difluoro–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

646

643

ter-butil éster del ácido {4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–ciclohexil}–carbámico;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(4–trifluorometil–piridin–3–il)–metanona;

ciclohexil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

tetrahidro–piran–4–il éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ciclopentil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

tetrahidro–furan–3–il éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

tetrahidro–furan–3–il éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

tetrahidro–tiopiran–4–il éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ciclobutil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

(6–ter–butil–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–{1–[2–(2–dimetilamino–etoxi)–4–metansulfonil–fenil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

piridin–3–ilmetil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo-[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

642

644

2–piridin–3–il–etil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

3–piridin–3–il–propil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2–dimetilamino–etil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(2,4–difluoro–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[6–dimetilamino–1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–1–(4–trifluorometoxi–fenil)–etanona;

2–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–1–(3–fluoro–fenil)–etanona;

2–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–1–piridin–2–il–etanona;

(2,5–dimetil–furan–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(2–dimetilamino–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–ilsulfanil–piperidin–1–carboxílico;

etil éster del ácido 4–{2–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–etil}–piperazin–1–carboxílico;

etil éster del ácido 4–{2–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–propil}–piperazin–1–carboxílico;

645

645

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–sulfinil]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–sulfonil]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

butil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

2–metoxietil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

3,3–dimetilbutil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

4–metilpentil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

ciclopropilmetil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

ciclobutilmetil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

2–ciclopropiletil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

(5–bromo–furan–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–il–sulfanil]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–morfolin–4–il–metil–furan–2–il)–metanona;

pentil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

649

646

1–etilpropil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2–etilbutil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ciclopentilmetil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3;4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2–pirrolidin–1–il–etil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2–morfolin–4–il–etil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

etil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2,2–dimetil–propil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

(5–butil–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

5'–fluoro–4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–5'–metil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–6'–trifluorometil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

(4–etil–piridin–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

650

647

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il–metil)–pirrolidin–3–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il–metil)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

(5–bromo–piridin–3–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ter-butil éster del ácido 3–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–pirrolidin–1–carboxílico;

(6–cloro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(5–cloro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(1–metil–3–trifluorometil–1H–pirazol–4–il)–metanona;

(2–cloro–piridin–4–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(4–hidroxi–3–metoxi–fenil)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(4–cloro–3–nitro–fenil)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

1–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–3–metil–butan–1–ona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–pirazol–1–il–piridin–3–il)–metanona;

(2–hidroxi–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

657

648

(5,6–dicloro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(5–bromo–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ácido 5–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbonil}–nicotínico;

(1H–imidazol–4–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

ter-butil éster del ácido 3–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–pirrolidine–1–carboxílico;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–pirrolidin–1–il–piridin–3–il)–metanona;

(6–isobutilamino–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(6–etilamino–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(6–ciclobutilamino–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(6–isopropilamino–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

[6–(1–etil–propilamino)–piridin–3–il]–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–[6–(1–propil–butilamino)–piridin–3–il]–metanona;

5–benciloxi–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbonil}–piran–4–ona;

649

benzo[c]isoxazol–3–il–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(4–cloro–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(4–yodo–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

1–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–butan–2–ona;

2–(5–bromo–piridin–3–il)–1–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

(6–fluoro–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(5–fluoro–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(6–cloro–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{2–cloro–5–fluoro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–[5–(2–metil–pirrolidin–1–ilmetil)–piridin–3–il]–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–metil–piridin–2–il)–metanona;

5–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbonil}–nicotinonitrilo;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(4–metoxi–piridin–2–il)–metanona;

650

(2–fluoro–piridin–4–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(2–fluoro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(6–fluoro–piridin–3–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(4–metoxi–tiofen–3–il)–metanona;

2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbonil}–piran–4–ona;

(5–etil–piridin–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(4–etoxi–fenil)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–piridin–2–il–tiofen–2–il)–metanona;

(5–amino–piridin–2–il)–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

(5–amino–piridin–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–[5–(3–metil–butilamino)–piridin–2–il]–metanona;

{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(4–trifluorometoxi–fenil)–metanona;

(5–butil–piridin–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

654

651

(5–etilamino–piridin–2–il)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–isopropoximetil–piridin–2–il)–metanona;

(4–difluorometoxi–fenil)–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–isopropoxi–piridin–2–il)–metanona;

éster metílico del ácido 5–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carbonil}–piridin–2–carboxílico;

etil éster del ácido {4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–acético;

{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(3–trifluorometoxi–fenil)–metanona;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(4–cloro–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–1–(3–trifluorometil–fenil)–etanona;

4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–5'–isopropoxi–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

1–(4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(4–trifluorometoxi–fenil)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(4–trifluorometoxi–fenil)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

652

1–(4–cloro–3–metil–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo-[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

1–(3,4–dicloro–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]-pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

5'–bromo–4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(3–trifluorometoxi–fenil)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–5'–trifluorometil–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo;

1–(2,4–dimetoxi–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

1–(4–difluorometoxi–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo-[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

1–(4–dietilamino–fenil)–2–{4–[1–(4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–etanona;

(2–{4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–5–metil–pirimidin–4–il)–dimetil–amina;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(5–metil–4–pirrolidin–1–il–pirimidin–2–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–ilsulfanil]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–metil–4–propilamino–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–isopropilamino–2–metil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

656

653

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–metil–4–morfolin–4–il–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–{1–[4–(2–metoxi–etilamino)–2–metil–fenil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–(1–{4–[(2–metansulfonil–etil)–metil–amino]–2–metil–fenil}–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–bromo–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–propilamino–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–isopropilamino–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–(1–{4–[4–(2–metansulfonil–etil)–piperazin–1–il]–2–metil–fenil}–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–(1–{2–metil–4–[(tetrahidro–furan–2–il–metil)–amino]–fenil}–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–ciclopropilamino–2–metil–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–{1–[4–(2–dimetilamino–etilamino)–2–metil–fenil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–morfolin–4–il–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–{1–[4–(2–metoxi–etilamino)–fenil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–(1–{4–[(tetrahidro–furan–2–il–metil)–amino]–fenil}–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico;

654

isopropil éster del ácido 4-(1-{4-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

4-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il-sulfanil]-1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

1-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

655

3–fluoro–4–{4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–bencensulfonamida;

1–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–bencensulfonamida;

1–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

3–fluoro–4–{4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–bencensulfonamica;

1–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

659

656

2,5–difluoro–4–{4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–bencensulfonamida;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(4–difluorometoxi–2–fluoro–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro–4–trifluorometoxi–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[1–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

3–fluoro–4–{4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–fenol;

1–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(4–difluorometoxi–2–fluoro–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(2–fluoro–4–trifluorometoxi–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenil)–4–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

3–fluoro–4–{4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}–fenol;

1–(2–fluoro–4–metoxi–fenil)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

1–(4–difluorometoxi–2–fluoro–fenil)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

660

657

1–(2–fluoro–4–trifluorometoxi–fenil)–4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidina;

isobutil éster del ácido 4–[9–(6–metansulfonil–piridin–3–il)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

{4–[9–(6–metansulfonil–piridin–3–il)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–il}–piridin–3–il–metanona;

ter-butil éster del ácido 4–[9–(4–metansulfonil–fenil)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[9–(6–metansulfonil–piridin–3–il)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[9–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[9–(2–fluoro–4–propionilsulfamoil–fenil)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[9–(4–ciano–2–fluoro–fenil)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[9–(2–fluoro–4–sulfamoil–fenil)–9H–purin–6–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

9–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–9H–purina;

3–fluoro–4–{6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–purin–9–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–purin–9–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–purin–9–il}–bencensulfonamida;

661

658

isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[9-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

9-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina;

9-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina;

6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina;

2,5-difluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida;

9-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

3-fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-fuoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo

3-fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida;

9-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

662

659

9-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina;

6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina;

2,5-difluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencensulfonamida;

ter-butil éster del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida;

3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida;

3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

663

660

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidina;

7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–propionilsulfamoil–fenil)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–ciano–2–fluoro–fenil)–3H–[1,2,3]triazolo–[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–sulfamoil–fenil)–3H–[1,2,3]–triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–sulfamoil–fenil)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidina;

661

7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

ter-butil éster del ácido 4–[3–(4–metansulfonil–fenil)–isoxazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4–[3–(4–metansulfonil–fenil)–isoxazolo[4,5–d]pirimidin–7–ilsulfanil–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–metansulfonil–fenil)–isoxazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

665

662

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–propionilsulfamoil–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–ciano–2–fluoro–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–sulfamoil–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–sulfamoil–fenil)–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

664

663

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–propionilsulfamoil–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–ciano–2–fluoro–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–sulfamoil–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2,5–difluoro–4–sulfamoil–fenil)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

2,5–difluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

667

664

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–2–metil–pirazolo[1,5–a]pirimidina;

665

2,5-difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida;

667

666

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–1–metil–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

isopropil éster del ácido 4–[3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

667

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

3-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo;

3-fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencensulfonamida;

3-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

674

668

7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

2,5–difluoro–4–{7–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–4–iloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–N–propionil–bencensulfonamida;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–benzonitrilo;

3–fluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida;

3–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenil)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

3–(4–fluoro–6–metoxi–piridin–3–il)–7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidina;

7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–3–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–il)–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidina; y

2,5–difluoro–4–{7–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–ciclohexiloxi]–2–metil–2H–pirazolo[4,3–d]pirimidin–3–il}–bencensulfonamida; o

una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

100. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el ter-butil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

1072

669

101. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[1–(4–metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

102. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es la (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}-metanona, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

103. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el ter-butil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro-4-metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–ilsulfanil]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

104. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro-4-metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

105. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro-4-metansulfonil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–ilsulfanil]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

106. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[1–(2–fluoro-4-sulfamoil-fenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

107. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[1–(4–ciano-2-fluoro-fenil)–1H–

673

pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

108. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el 3–fluoro-4–{4-[1–(3–isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}-benzonitrilo, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

109. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el 3–fluoro-4–{4-[1–(3–isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}-bencensulfonamida, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

110. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4–[3–(4–metansulfonil-fenil)–isoxazolo[4,5–d]pirimidin–7–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

111. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde dicho compuesto se selecciona del grupo formado por:

ter-butil éster del ácido 4-({[1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-({[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

isobutil éster del ácido 4-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

671

ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

{3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona;

{3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona;

{3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona;

{3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;

{3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona;

ter-butil éster del ácido 4-({[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 3-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

675

672

ter-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

1-(4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-metil}-amino}-piperidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona;

ciclobutil éster del ácido 4-{[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-[({1-[2-metansulfonil-etil)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-({{(2-dimetilamino-etil)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-({(2-dimetilamino-etil)-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-(2-{etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etil)-piperazin-1-carboxílico;

etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina;

etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina;

[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amina;

[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina;

[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina;

(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina;

673

ter-butil éster del ácido 3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-({[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico; y

ter-butil éster del ácido 4-({etil-[3-(4-metansulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico; o

una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico.

112. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde dicho compuesto es el ter-butil éster del ácido 4-({etil-[1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

113. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

114. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde dicho compuesto se selecciona del grupo formado por:

isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

622

674

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-Metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-isopropoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida;

4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina;

~~678~~

675

8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina ;

8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina;

2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida;

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina;

8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina;

8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencensulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

679

676

8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

Isopropil éster del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencensulfonamida;

680

607

8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina;

8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina;

4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidina ;

2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencensulfonamida;

8-(2-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-N-propionil-bencensulfonamida;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-benzonitrilo;

3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-bencensulfonamida;

8-(2,5-Difluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina;

8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidina;

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]-pirimidina y

2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]-pirimidin-8-il}-bencensulfonamida; o

una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico.

115. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-

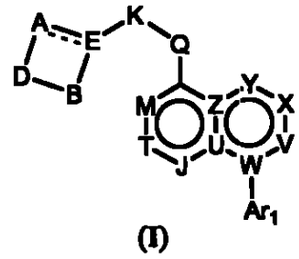
678

[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico.

116. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, donde dicho compuesto es el isopropil éster del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, o una sal, hidrato o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico.

117. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 32, 37 o 67 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

118. Un método para el tratamiento de un trastorno metabólico en un individuo, que comprende la administración a dicho individuo necesitado de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8};

\- - - es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

679

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4},

683

680

alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

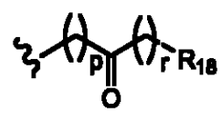
Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y

684

681

tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

68

682

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

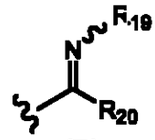
R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4},

683

alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



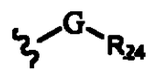
(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, $-C(O)NR_{25}$-, $-NR_{25}$-C(O)-, $-NR_{25}$-, $-NR_{25}C(O)O$-, $-OC(O)NR_{25}$-, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)$-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, -OC(S)-, $-CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)$-, -C(O)-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, $-C(O)NR_{25}$-, -C(O)O-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, $-CR_{25}R_{26}$-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

~~687~~

684

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N.

119. Un método para el tratamiento de un trastorno metabólico en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 32, 37 o 67.

688

685

120. El método de acuerdo con la reivindicación 118 o 119, donde dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo formado por diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

121. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es diabetes tipo II.

122. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es hiperglucemia.

123. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es hiperlipidemia.

124. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es hipertrigliceridemia.

125. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es diabetes tipo I.

126. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es dislipidemia.

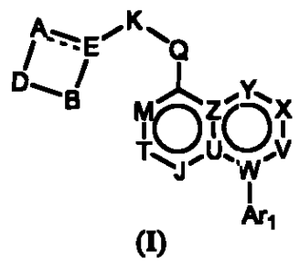
127. El método de acuerdo con la reivindicación 120 donde dicho trastorno metabólico es síndrome X.

128. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 118 a 127 donde dicho individuo es un mamífero.

129. El método de acuerdo con la reivindicación 128 donde dicho mamífero es un humano.

130. Un método para disminuir la ingesta de alimentos, inducir la saciedad, o controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo, que comprende la administración a dicho individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I):

689



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

687

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi

694

688

C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

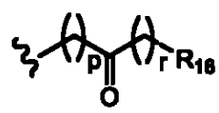
Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourelio C_{1-4}, alquilurelio C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurelio C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y

692

689

alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

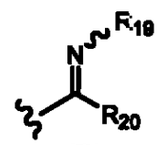
693

690

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y

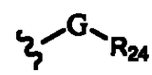
690

691

R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}-C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiourello C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y

695

692

ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiourello C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

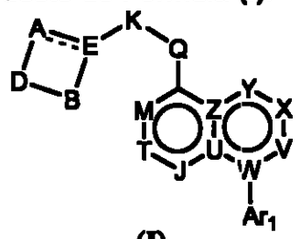
con la condición de que Z y U no sean ambos N.

131. Un método para disminuir la ingesta de alimentos, inducir la saciedad, o controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo, que comprende la administración a dicho individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 32, 37 o 67.

132. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 130 o 131, donde dicho individuo es un mamífero.

133. El método de acuerdo con la reivindicación 132, donde dicho mamífero es un humano.

134. Uso de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

693

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-8};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4},

~~699~~

694

dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

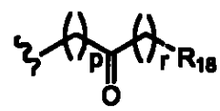
R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-8}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8},

695

alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

699

694

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{16} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6},

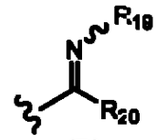
700

697

cicloalquil C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



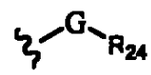
(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

698

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}-C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi

702

699

C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

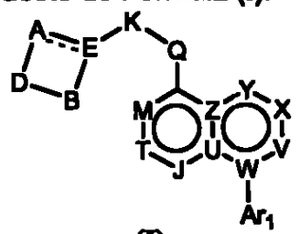
con la condición de que Z y U no sean ambos N,

para la producción de un medicamento para utilizar en el tratamiento de un trastorno metabólico.

135. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 32, 37 o 67, para la producción de un medicamento para utilizar en el tratamiento de un trastorno metabólico.

136. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 134 o 135, donde dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo formado por diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

137. Uso de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8};

702

700

---- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-8};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureíle C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4},

701

201

alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

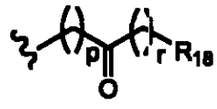
R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} o cicloalquilo C_{3-8}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi,

202

heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-}

703

$_4$, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

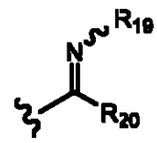
R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes

707

704

seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, halcalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



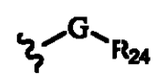
(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, $-C(O)NR_{25}$-, $-NR_{25}$-C(O)-, $-NR_{25}$-, $-NR_{25}C(O)O$-, $-OC(O)NR_{25}$-, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)$-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, -OC(S)-, $-CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

705

ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-S(O)_2-$ o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N,

Doc

706

para la producción de un medicamento para utilizar en la disminución de la ingesta de alimentos, inducción de la saciedad, o control o disminución de la ganancia de peso en un individuo.

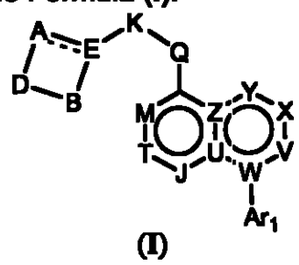
138. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 32, 37 o 67 para la producción de un medicamento para utilizar en la disminución de la ingesta de alimentos, inducción de la saciedad, o control o disminución de la ganancia de peso en un individuo.

139. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 137 o 138, donde dicho individuo es un mamífero.

140. El uso de acuerdo con la reivindicación 139, donde dicho mamífero es un humano.

141. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 32, 37 o 67, para utilizar en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

142. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-8};

FMO

707

___ es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4},

711

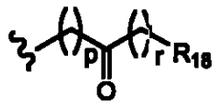
alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi,

heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-}

710

$_4$, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

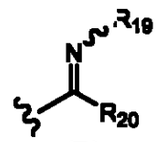
R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes

711

seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



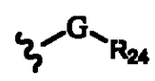
(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, $-C(O)NR_{25}$-, $-NR_{25}$-C(O)-, $-NR_{25}$-, $-NR_{25}C(O)O$-, $-OC(O)NR_{25}$-, $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)$-, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}$-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, $-C(S)NR_{25}$-, -C(S)O-, -OC(S)-, $-CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

712

ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$, $-C(O)NR_{25}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{25}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{25}R_{26}-$, $-S(O)_2-$ o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

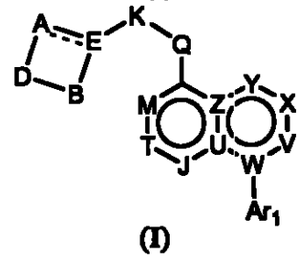
con la condición de que Z y U no sean ambos N,

para utilizar en un método de profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico del organismo humano o animal mediante terapia.

716

713

143. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, hidrato o solvato del mismo;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 o N-R_2, donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con dialquilamino C_{2-6};

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 o V es un enlace;

W es N o C;

714

X es O, S, N, CR_9 o NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} o NR_{12};

Z es C o N;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} se selecciona cada uno independientemente del grupo formado por H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonil C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6},

716

715

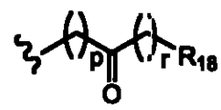
dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}; donde R_{13} se selecciona del grupo formado por acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoílo, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde dichos alquilo C_{1-7} y

716

alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (A):



(A)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno; y

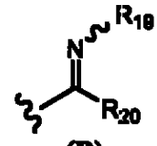
220

777

R_2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos alquilo C_{1-8}, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$, donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (B):



(B)

donde:

R_{19} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{21}; y R_{20} es F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y

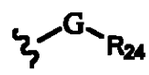
721

718

R_{22} y R_{23} son independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



(C)

donde:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{25}-, -NR_{25}-C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -OC(O)NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{24} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y

722

719

ácido sulfónico, donde dichos alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilamino C_{1-4}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiouretlo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean ambos N,

para utilizar en un método de disminución de la ingesta de alimentos, inducción de la saciedad, o control o disminución de la ganancia de peso del organismo humano o animal mediante terapia.

144. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 32, 37 o 67 para utilizar en la disminución de la ingesta de alimentos, inducción de la saciedad, o control o disminución de la ganancia de peso de un organismo humano o animal mediante terapia.

145. El método de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de la reivindicación 1, 32, 37 o 67, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

723

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Jones, Robert M.
Semple, Graeme
Xiong, Yifeng
Shin, Young-Jun
Ren, Albert S.
Calderon, Imelda
Fioravanti, Beatriz
Choi, Jin Sun Karoline
Pereira, Guilherme
Sage, Carleton

<120> ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS FUSIONADOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

<130> 71.US3.REG

<150> 60/487,443
<151> 2003-07-14

<150> 60/510,644
<151> 14-07-2003

<160> 7

<170> Versión de patente 3.2

<210> 1
<211> 1191
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatttgga 60

gtgatccttg ctgtcctggc ctccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120

gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180

gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240

ccttctcggc ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300

gcagctgcct ctgtcctcac ggtcatgctg atcacctttg acaggtacct tgccatcaag 360

cagcccttcc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420

ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctcccactcg gaatccccat gttccagcag 480

actgcctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540

ctctcctgcg ttggcttctt cccagccatg ctcctctttg tcttcttcta ctgcgacatg 600

ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga tggaacatgc aggagccatg 660

gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct 720

gttctcattg ggagctttgc tctatcctgg acccccttcc ttatcactgg cattgtgcag 780

gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840

gtgggcaact ccctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg 900

cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgctca cctcattcct cctctttctc 960

tcggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagtt cctgtcacat cgtcactatc 1020

tccagctcag agtttgatgg cgaattcgga tccaagggca attctgcaga tatccagcac 1080

agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct 1140

ctcctcggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a 1191

<210> 2
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala
20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn
35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser
65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr
100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile
115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln
145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu
180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser
195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr
210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser
225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr
245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu
260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro
275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His
290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu
305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His
325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys
340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu
355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

<223> Cebador de homo sapiens

<400> 3
cattgccggg ctgtggttag tgtc 24

<210> 4
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de homo sapiens

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de rata

<400> 5
catgggccct gcacctttct tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de rata

<400> 6
gctccggatg gctgatgata gtga 24

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Nueva secuencia

<400> 7

Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly
20

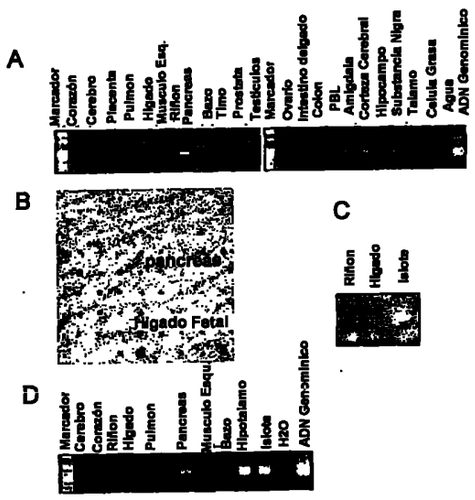

A
Marcador
Corazón
Cerebro
Placenta
Pulmon
Hígado
Musculo Esq.
Riñon
Pancreas
Bazo
Timo
Prostata
Testículos
Marcador
Ovario
Intestino delgado
Colon
PBL
Amigdala
Corteza Cerebral
Hipocampo
Substancia Nigra
Talamo
Celula Grasa
Agua
ADN Genomínico
B
Páncreas
Hígado Fetal
C
Riñon
Hígado
Islote
D
Marcador
Cerebro
Corazón
Riñon
Hígado
Pulmon
Pancreas
Musculo Esq
Bazo
Hipotalamo
Islote
H2O
ADN Genomínico

FIGURA 1.

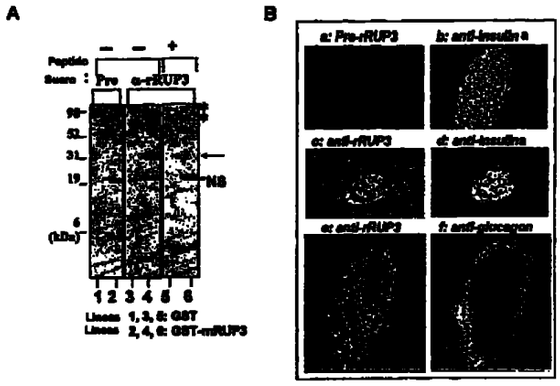

A
B
Peptide
Source :
Pre
α-rRUP3
98
52
31
19
6
(kDa)
NS
1 2 3 4 5 6
Lanes 1, 3, 5: GST
Lanes 2, 4, 6: GST-rRUP3
a: Pre-rRUP3
b: anti-insulin α
c: anti-rRUP3
d: anti-insulin
e: anti-rRUP3
f: anti-glucagon

FIGURA 2.

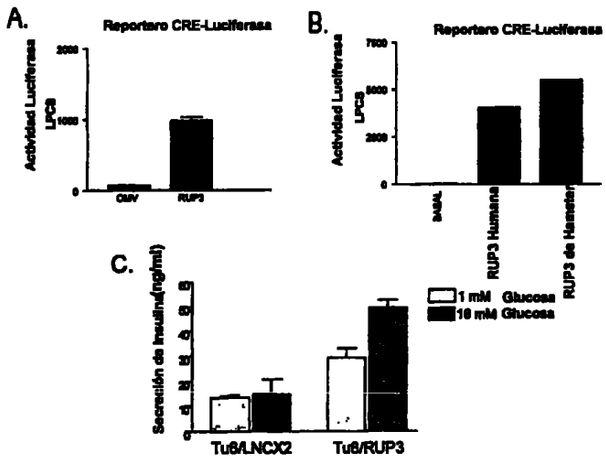

A.
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad Luciferasa
LPCS
2000
1000
0
CMV
RUP3
B.
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad Luciferasa
LPCS
6000
4000
2000
0
BASAL
RUP3 Humana
RUP3 de Hamster
C.
Secreción de Insulina(ng/ml)
1 mM Glucosa
16 mM Glucosa
Tu6/LNCX2
Tu6/RUP3

FIGURA 3.


HIT-T15
NIT1
RIN-5F
Tu6
αTC-9
RIN-14B
ARIP
AR42J
Panc-1
BxPc3
293
3T3
Mancha de ARN RUP3

FIGURA 4.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04010701 00000000 Folios: 731
Fecha (AMD): 2005-12-13 17:07:22
Tramite : 603 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTA:
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

728

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] 203
- Dibujos de ser estos pertinentes [x] 728
- 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

732

729

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 10701
	Solicitud internacional	US2004/022417
	Fecha inicio fase nacional	14/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3907

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2006
jramos

733