



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-31620

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE TETRAZOL Y METODOS PARA EL TRATAMIENTO CON LOS MISMOS DE
TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/04 ABK 21/41

71. SOLICITANTE ARENA PHARMACEUTICALS, INC. Y MERCK & CO., INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA Y RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 30 JUL 2006

Pb
F.M. 31-05-2006

COMPLETADO
/

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 06431629 00000000 Folios: 227
 Fecha (PMD): 2005-03-30 16:38:01
 Trámite : 011 PCI-PAYMENT 379 FASE NAL: 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2420 DIVISION DE MARCAS ORACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 31-05-06

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, INC. Y MERCK & CO., INC. Dirección: 8166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 y 126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California y Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware y Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: SEMPLE, Graeme; SCHRADER, Thomas; SKINNER, Philip, J.; COLLETTI, Steven, L.; GHARBAOUI, Tawfik; IMBRIGLIO, Jason, E.; JUNG, Jae-Kyu; LIANG, Rui; RAGHAVAN, Subhaskha; SCHMIDT, Darby y TATA, James, R. Dirección: 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127; 8526 Villa La Jolla Drive No. 147, La Jolla, CA 92037; 1222 Oliver Avenue #2, San Diego, CA 92109; 3 Boroako Place, Princeton Junction, NJ 08550; 2340 Lomica Place, Escondido, CA 92029; 280 River Road, Apartment 69B, Placataway, NJ 08854; 16478 Camelas Walk, San Diego, CA 92127; 4 Schindler Court, East Brunswick, NJ 08816; 900 Perry Lane, Teaneck, NJ 07666; 25 Dawn Drive, Clark, NJ 07066 y 25 Faulkner Drive, Westfield, NJ 07090. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)
 Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035927 Fecha: 29/10/04
 Publicación Internacional No. WO 2005/044816 A1 Fecha: 19/05/05

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE TETRAZOL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO CON LOS
 MISMOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 403/04 A 61 K 31/41

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 31/10/03	(31) Número de Solicitud 60/516,238
---	---------------------------	------------------------	--

⑨ Comprobante de Pago No. 06-20,834 Fecha: 15 de Marzo de 2006

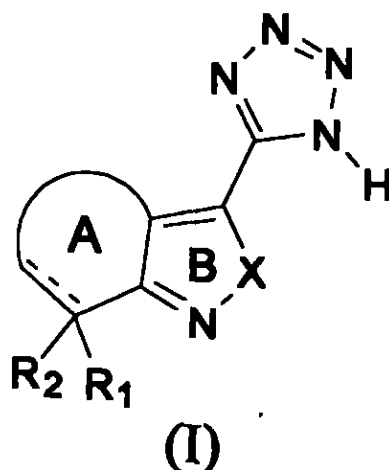
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documentos de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documento de notificación de registro de cambio de nombre de inventor con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 20,834
FECHA : MARZO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06631626 00000000 Folios: 2/2
Fecha (FPO): 2006-03-30 16:38:01
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FOLIO NÚM 1 411 PRESENCIAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588902	15/03/2006	5,504,000.00

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

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Los documentos que acreditan 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 las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están 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

4

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.

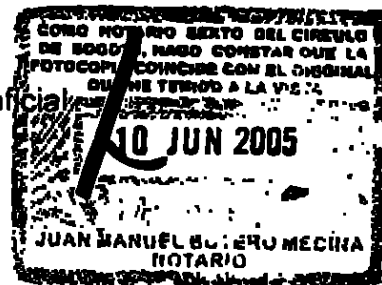
RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W. Spector

☒ 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 mí 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 actuó, ejecutó el instrumento.

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



*

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
Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma	SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

-----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

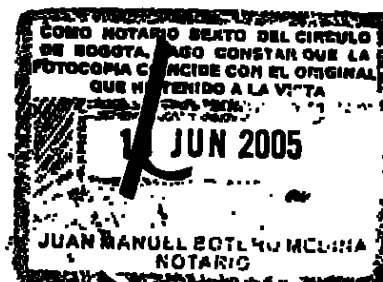
☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián/Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:



5

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

Estado de California
Secretario de Estado

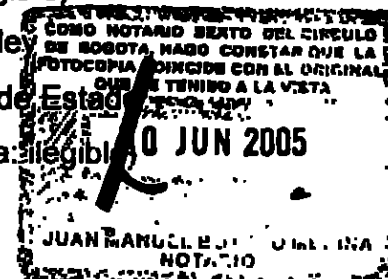
APOSTILLA

(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)



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

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

Auto Escobar
CIVILITAMANA ASESOR EN EL
GOBIERNO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE ASESOR

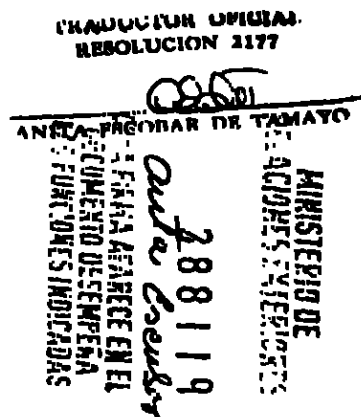
NOV 23 P 12:34
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

7

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

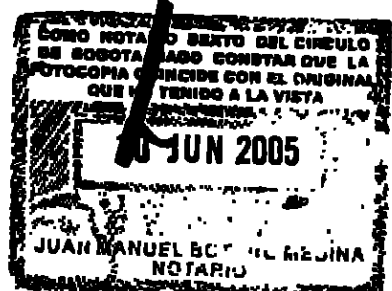


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NOV 23 12:44

[Firma]

SE DELEGAN LAS
FUNCCIONES



7

Delaware
El Primer Estado

Página 1

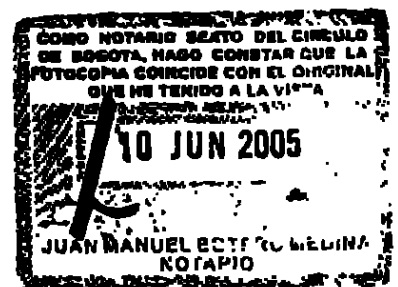
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268
040811183

AUTENTICACION: 3468490
FECHA: 11-10-04



a

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.

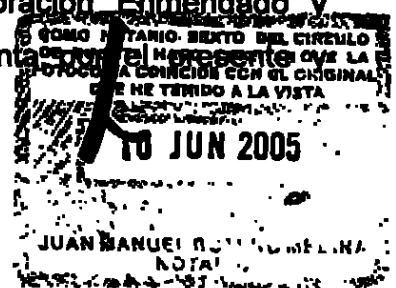
Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

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, el presente, además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.



19

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

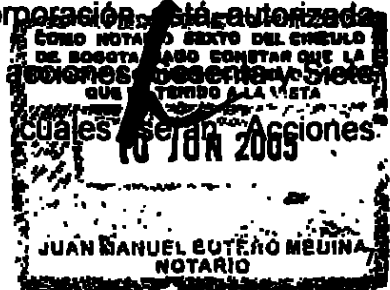
El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

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, de las cuales Setenta y Cinco Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

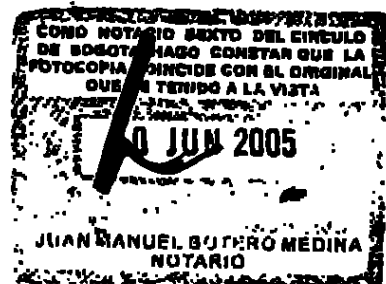


Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de \$.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de \$0.001 por acción.

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.

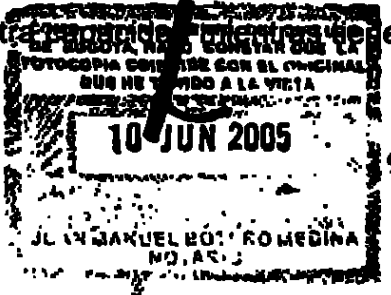
ARTICULO V.



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 o 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.



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.

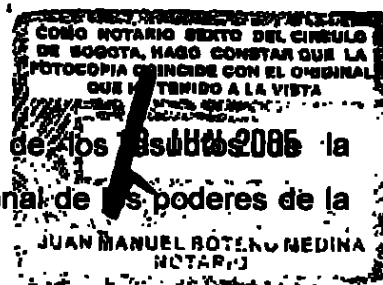
ARTICULO VI.

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.

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.

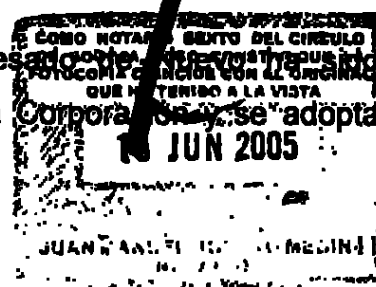
B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces 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 una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

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



13

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 día 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
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEITO 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 GARCIA
NOTARIO

13

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 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que 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, desistirse, 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

819101

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 Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

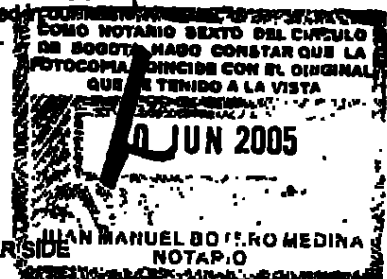
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property,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

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

Given and signed this

SEU. 5

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



16

17

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: period of tenure not yet expired, which exercises 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.

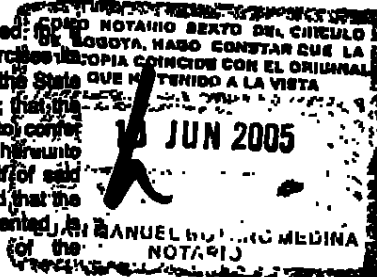
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at

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.



7

AB

ALIF RNA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

No. 5105

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

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

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

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

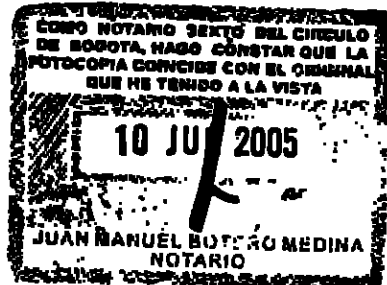
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public,
State of California

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
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

[Signature]

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

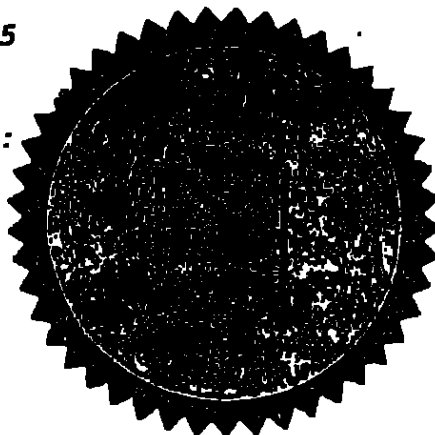
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0239565

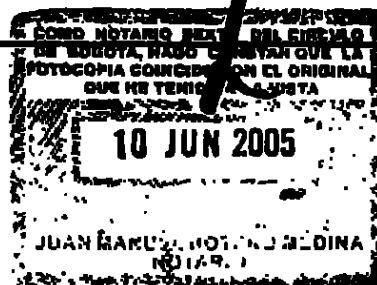
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

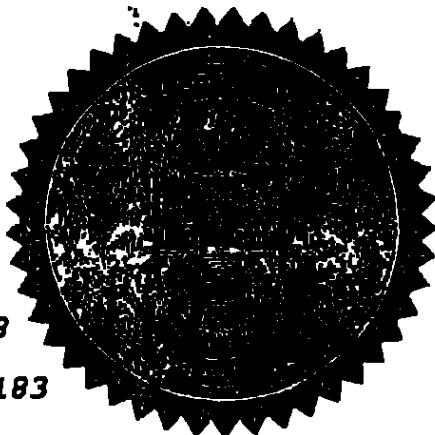


Delaware

PAGE 1

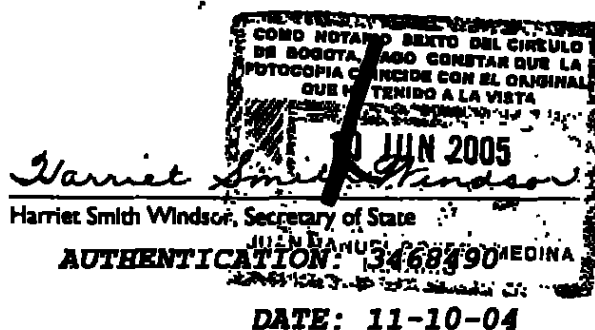
The First State

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.



2742268

040811183



21

**FIFTH AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION OF
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

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

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

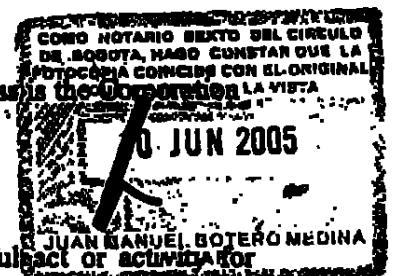
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

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.

ARTICLE III

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



22

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.

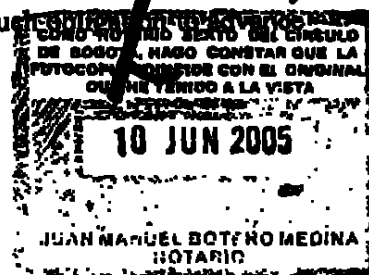
B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

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 undertaking shall be in the form of a written agreement signed by the director or officer and filed with the Company.



23

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

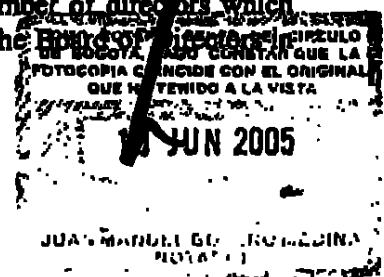
A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or 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.



24

24

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.

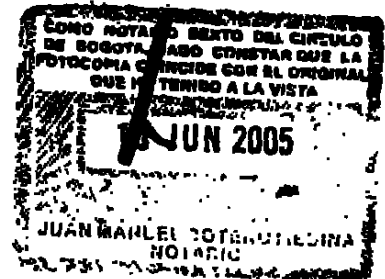
IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: 

Name: Jack Lief

Title: President and Chief Executive Officer



25

25

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/
Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA,
y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ
otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

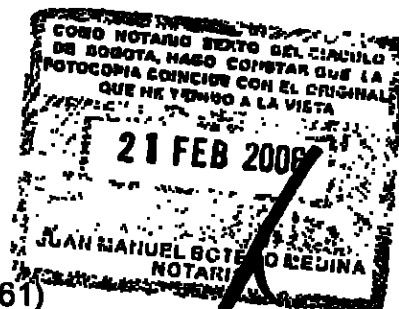
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. Pais: Estados Unidos de América



26

Este documento público

- 2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
- 3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 14 de octubre, 2004
- 7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
- 8. Número A210632
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD OF. TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 5 b b 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DECEMBRA
LAS FUNCIONES DE NOTARIA

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HA DE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 FEB 2006
JUAN MANUEL BOTERO LEBINA
NOTARIO

27

22

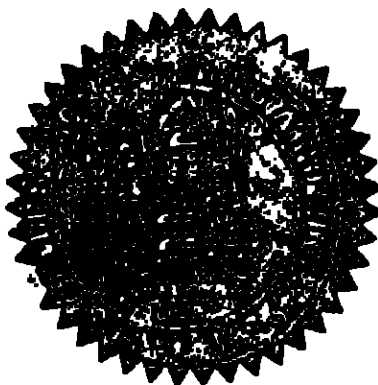
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

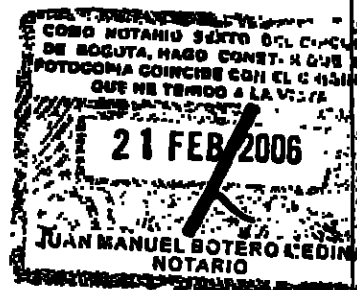
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores 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

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

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

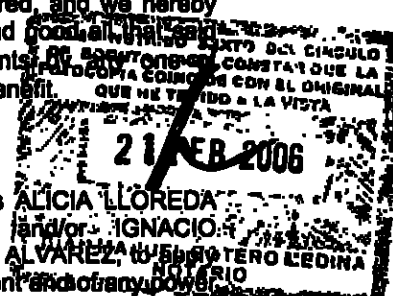
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property,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

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

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotta*
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2005



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

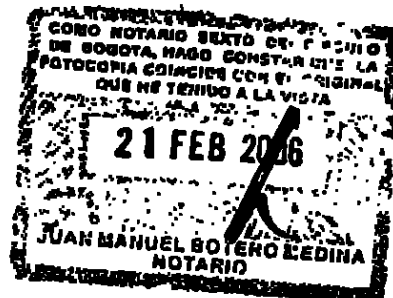
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de New Jersey 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
New Jersey, 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 New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
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).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
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 she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
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 New Jersey, 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
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, 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.



Expediente No		06031620	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene 2 figura

31

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 79 WO1.PCT	PARA FUTURAS ACCIONES		ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.
Solicitud internacional No. PCT/US2004/035927	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/10/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 31/10/2003	
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 4 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 nucleótico 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 lee 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/035927

32

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 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:

Aunque las reivindicaciones 28 a 31 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones 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 ítem 3 de la primera hoja)

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

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

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

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

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

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

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

36

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035927

33

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D403/04 C07D495/04 C07D491/04 A61K31/41

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

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, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, A	WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC 'USI; SEMPLE GRAEME 'USI; AVERBUJ CLAUDIA 'USI; SKINNE) 22 de Abril de 2004 (2004-04-22) página 2 - página 8; reivindicaciones 1-42	1-41
A	EP 0 529 854 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 de Marzo de 1993 (1993-03-03) el documento completo	1-41
A	BAYS H Y COL: "FARMACOTERAPIA PARA DISLIPIDEMIA - TERAPIAS ACTUALES Y AGENTES FUTUROS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDRES, GB, vol. 4, no. 11, 2003, páginas 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566 el documento completo	1-41

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' 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 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. '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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 17 de Marzo de 2005	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 06/04/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europeas, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Goss, I

34

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035927

34

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004032928 A	22-04-2004	WO 2004032928 A1	22-04-2004
EP 0529854 A	03-03-1993	US 5134155 A	28-07-1992
		AU 656602 B2	09-02-1995
		AU 2058992 A	11-02-1993
		CA 2075459 A1	09-02-1993
		EP 0529854 A2	03-03-1993
		FI 923558 A	09-02-1993
		IE 922510 A1	10-02-1993
		JP 3100237 B2	16-10-2000
		JP 5221998 A	31-08-1993
		NO 923089 A	09-02-1993
		NZ 243575 A	26-09-1995
		NZ 264237 A	26-09-1995
		US 5315012 A	24-05-1994
		US 5387693 A	07-02-1995
		US 5250561 A	05-10-1993
		ZA 9205946 A	07-02-1994

38

PATENT COOPERATION TREATY

MPS/CAG 3/5

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

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

RECEIVED

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

APR 18 2005

DUE

5-6-05

(PCT Rule 44.1)

MAX

DOCKETED BY

6-6-05

06/04/2005

Applicant's or agent's file reference

79: WO1.PCT (155848)

A-T FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/035927

International filing date

(day/month/year)

29/10/2004

Applicant

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. ☒ 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 18:

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 90bis.1 and 90bis.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



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) 340-3018

Authorized officer

Josef Ullrich

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 48.1).

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 48.2).

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

How?

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

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

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

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

What documents must/will 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.

37

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 28, 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 48.4)

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/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

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

41

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 79 WO1.PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/035927	International filing date (day/month/year) 29/10/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/10/2003
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 4 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box 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. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/035927

39

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:
Although claims 28 to 31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

AB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/US2004/035927

40

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/04 C07D495/04 C07D491/04 A61K31/41		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC 'US!; SEMPLE GRAEME 'US!; AVERBUJ CLAUDIA 'US!; SKINNE) 22 April 2004 (2004-04-22) page 2 - page 8; claims 1-42	1-41
A	EP 0 529 854 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 March 1993 (1993-03-03) the whole document	1-41
A	BAYS H ET AL: "PHARMACOTHERAPY FOR DYSLIPIDAEMIA - CURRENT THERAPIES AND FUTURE AGENTS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 4, no. 11, 2003, pages 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566 the whole document	1-41
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 March 2005		Date of mailing of the international search report 06/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Goss, I

A4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/035927

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004032928 A	22-04-2004	WO 2004032928 A1	22-04-2004
EP 0529854 A	03-03-1993	US 5134155 A	28-07-1992
		AU 656602 B2	09-02-1995
		AU 2058992 A	11-02-1993
		CA 2075459 A1	09-02-1993
		EP 0529854 A2	03-03-1993
		FI 923558 A	09-02-1993
		IE 922510 A1	10-02-1993
		JP 3100237 B2	16-10-2000
		JP 5221998 A	31-08-1993
		NO 923089 A	09-02-1993
		NZ 243575 A	26-09-1995
		NZ 264237 A	26-09-1995
		US 5315012 A	24-05-1994
		US 5387693 A	07-02-1995
		US 5250561 A	05-10-1993
		ZA 9205946 A	07-02-1994

22

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
19 de Mayo de 2005 (19.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/044816 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 403/04, 495/04, 491/04, A61K 31/41

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/035927

(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.

(22) Fecha de Registro Internacional:
29 de Octubre de 2004 (29.10.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/516,238 31 de Octubre de 2003 (31.10.2003) US

(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).

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (US). MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).

(72) Inventores; e

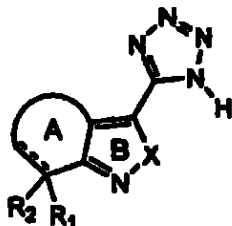
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). SCHRADER, Thomas [US/US]; 8526 Villa La Jolla Drive No. 147, La Jolla, CA 92037 (US). SKINNER, Philip, J. [GB/US]; 1222 Oliver Avenue #2, San Diego, CA 92109 (US). COLLETTI, Steven, L. [US/US]; 3 Borosko Place, Princeton Junction, NJ 08550 (US). GHARBAOUI, Tawfik [MA/US]; 2340 Lomica Place, Escondido, CA 92029 (US). IMBRIGLIO, Jason, E. [US/US]; 280 River Road, Apartment 69B, Piscataway, NJ 08854 (US). JUNG, Jae-Kyl [KR/US]; 16478 Camelias Walk, San Diego, CA 92127 (US). LIANG, Rui [US/US]; 4 Schindler Court, East Brunswick, NJ 08816 (US). RAGHAVAN, Subharekha [US/US]; 900 Perry Lane, Teaneck, NJ 07666 (US). SCHMIDT, Darby [US/US]; 25 Dawn Drive, Clark, NJ 07066 (US). TATA, James, R. [US/US]; 25 Faulkner Drive, Westfield, NJ 07090 (US).

Publicada:

- con reports 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

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

(54) Título: DERIVADOS DE TETRAZOL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO CON LOS MISMOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a ciertos derivados de tetrazol de Fórmula (I), y sus sales aceptables para uso farmacéutico, los cuales exhiben propiedades farmacológicas útiles, por ejemplo como agonistas para el receptor RUP25. También la presente invención provee composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención, y métodos para utilizar los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo, que incluyen dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, Síndrome-X y similares. Además, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención en combinación con otros agentes activos tales como los pertenecientes a la clase de inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la aldosa reductasa, biguanidas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, fibratos, intensificadores del catabolismo de las LDL, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), intensificadores de la secreción de insulina y similares.

AB

43

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 May 2005 (19.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/044816 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/04,
495/04, 491/04, A61K 31/41

Teaneck, NJ 07666 (US). SCHMIDT, Darby [US/US];
25 Dawn Drive, Clark, NJ 07066 (US). TATA, James, R.
[US/US]; 25 Faulkner Drive, Westfield, NJ 07090 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/035927

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

(22) International Filing Date: 29 October 2004 (29.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/516,238 31 October 2003 (31.10.2003) 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.

(71) Applicants (for all designated States except US): ARENA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy
Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (US). MERCK &
CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065 (US).

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

(72) Inventors; and

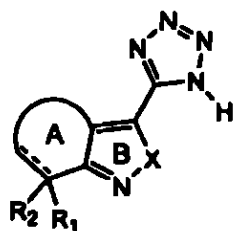
(75) Inventors/Applicants (for US only): SEMPLE, Graeme
[GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127
(US). SCHRADER, Thomas [US/US]; 8526 Villa La
Jolla Drive No.147, La Jolla, CA 92037 (US). SKINNER,
Philip, J. [GB/US]; 1222 Oliver Avenue #2, San Diego,
CA 92109 (US). COLLETTI, Steven, L. [US/US];
3 Borosko Place, Princeton Junction, NJ 08550 (US).
GHARBAOUI, Tawfik [MA/US]; 2340 Lomica Place,
Escondido, CA 92029 (US). IMBRIGLIO, Jason, E.
[US/US]; 280 River Road, Apartment 69B, Piscataway, NJ
08854 (US). JUNG, Jae-Kyl [KR/US]; 16478 Camelas
Walk, San Diego, CA 92127 (US). LIANG, Rai [US/US];
4 Schindler Court, East Brunswick, NJ 08816 (US).
RAGHAVAN, Subharekha [US/US]; 900 Perry Lane,

Published:

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

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

(54) Title: TETRAZOLE DERIVATIVES AND METHODS OF TREATMENT OF METABOLIC-RELATED DISORDERS
THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain tetrazole derivatives of
Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, which exhibit use-
ful pharmacological properties, for example, as agonists for the RUP25 recep-
tor. Also provided by the present invention are pharmaceutical compositions
containing compounds of the invention, and methods of using the compounds
and compositions of the invention in the treatment of metabolic-related disor-
ders, including dyslipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease, insulin
resistance, type 2 diabetes, Syndrome-X and the like. In addition, the present
invention also provides for the use of the compounds of the invention in com-
bination with other active agents such as those belonging to the class of α -glu-

cosidase inhibitors, aldose reductase inhibitors, biguanides, HMG-CoA reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors, fibrates,
LDL catabolism enhancers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, insulin secretion enhancers and the like.

WO 2005/044816 A1

44

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

44

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)
22 de Junio de 2005 (22.06.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
79 WO1.PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035927

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2004 (29.10.2004)

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

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

Nombre y Dirección

JUNG, Jae-Kyi
16478 Camelas Walk
San Diego, CA 92127
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
KR

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

JUNG, Jae-Kyu
16478 Camelas Walk
San Diego, CA 92127
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
KR

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) 338.70.80

Funcionario autorizado

D. CABOT

Teléfono No. (41-22) 338 8435

45

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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)

22 June 2005 (22.06.2005)

Applicant's or agent's file reference

79 WO1.PCT

155848

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/035927

International filing date (day/month/year)

29 October 2004 (29.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

JUNG, Jae-Kyi
16478 Camelas Walk
San Diego, CA 92127
United States of America

State of Nationality

KR

State of Residence

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



the address



the nationality



the residence

Name and Address

JUNG, Jae-Kyu
16478 Camelas Walk
San Diego, CA 92127
United States of America

RECEIVED
COLEMAN DEPT

JUL 05 2005

DUE DATE

FILE DATE

FILE DATE

State of Nationality

KR

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

D. CABOT

Telephone No. (41-22) 338 8435

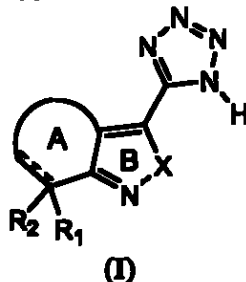
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

47

REVINDICACIONES

Habiendo así descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la cual:

X es NH o O;

R₁ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄;

R₂ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o R₂ está ausente;

--- es un enlace simple cuando R₂ está presente, o --- es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y

El Anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxí, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

57

40

alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

X es NH;

R₁ es H o hidroxilo;

R₂ es H o está ausente;

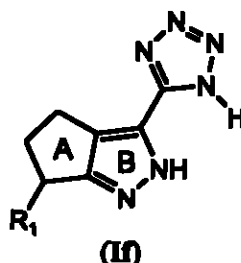
--- es un enlace simple cuando R₂ es H, o --- es un doble enlace cuando

R₂ está ausente; y

el Anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (If):



en la cual:

R₁ es H o hidroxilo; y

el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o

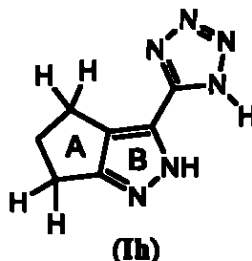
su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

52

53

49

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):

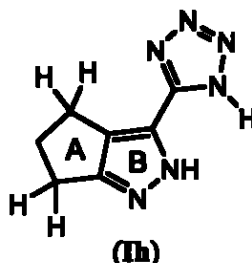


en la cual:

el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

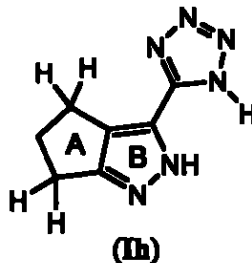
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):



en la cual:

el Anillo A está no sustituido o está sustituido con etilo; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico..

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):



en la cual:

el Anillo A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, *n*-propilo, *n*-butilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

03

50

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-fieno[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 6-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

3A

51

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-propoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-isobutoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-butoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-6-ol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

755

52

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,5-difluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-etoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
28. Un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo que comprende la administración a un individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 27 en el cual dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
30. El método de acuerdo con la reivindicación 27 en el cual dicho trastorno relacionado con el metabolismo es aterosclerosis.
31. Un método para elevar las HDL en un individuo que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

28

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia en el cual dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de aterosclerosis del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para elevar las HDL del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
37. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.
38. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo seleccionado del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
39. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

54

40. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el incremento de las HDL en un individuo.

41. Un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

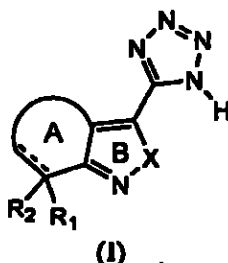
p: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

58

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):



wherein:

X is NH or O;

R₁ is selected from the group consisting of H, halogen, hydroxy, thioxy, cyano, nitro, C₁₋₄ haloalkyl, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl and C₁₋₄ haloalkylsulfonyl;

R₂ is selected from the group consisting of H, halogen, hydroxy, thioxy, cyano, nitro, C₁₋₄ haloalkyl, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl and C₁₋₄ haloalkylsulfonyl; or R₂ is absent;

--- is a single bond when R₂ is present, or --- is a double bond when R₂ is absent; and

Ring A is a 5, 6 or 7-membered carbocyclic ring or a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, thioxy, cyano, nitro, C₁₋₄ haloalkyl, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₃₋₅ cycloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl and C₁₋₄ haloalkylsulfonyl; or

a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein:

X is NH;

R₁ is H or hydroxy;

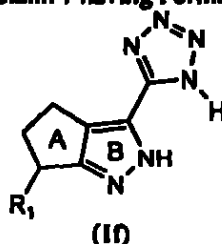
R₂ is H or absent;

--- is a single bond when R_2 is H, or --- is a double bond when R_2 is absent;

and

Ring A is a 5-membered carbocyclic ring or a 5-membered heterocyclic ring optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-5} cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

3. The compound according to claim 1 having Formula (1f):

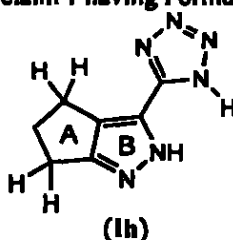


wherein:

R_1 is H or hydroxy; and

Ring A is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-5} cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

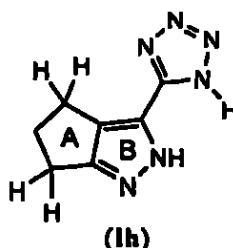
4. The compound according to claim 1 having Formula (1h):



wherein:

Ring A is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-5} cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

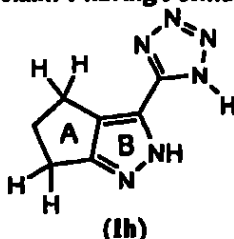
5. The compound according to claim 1 having Formula (1h):



wherein:

Ring A is unsubstituted or is substituted with ethyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

6. The compound according to claim 1 having Formula (Ib):



wherein:

Ring A is substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of halogen, *n*-propyl, *n*-butyl, C₁₋₄ alkoxy and C₃₋₅ cycloalkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

7. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
8. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,6-dihydro-4H-thieno[3,4-*c*]pyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
9. The compound according to claim 1 that is 6-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihydro-4H-furo[3,4-*c*]pyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
10. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,4-dihydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
11. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,6-dihydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
12. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,6-dihydro-4H-furo[3,4-*c*]pyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
13. The compound according to claim 1 that is 5-Ethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

14. The compound according to claim 1 that is 5-Butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
15. The compound according to claim 1 that is 5-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
16. The compound according to claim 1 that is 5-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4-dihydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
17. The compound according to claim 1 that is 5-Propyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
18. The compound according to claim 1 that is 5-Propoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
19. The compound according to claim 1 that is 5-Cyclopentyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
20. The compound according to claim 1 that is 5-Fluoro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
21. The compound according to claim 1 that is 5-Isobutoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
22. The compound according to claim 1 that is 5-Butoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
23. The compound according to claim 1 that is 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-6-ol or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

58

B2

24. The compound according to claim 1 that is 5-Methoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
25. The compound according to claim 1 that is 5,5-Difluoro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
26. The compound according to claim 1 that is 5-Ethoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazole or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
27. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 26 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
28. A method of treatment of a metabolic-related disorder comprising administering to an individual in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26.
29. The method according to claim 27 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of dyslipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease, insulin resistance and type 2 diabetes.
30. The method according to claim 27 wherein said metabolic-related disorder is atherosclerosis.
31. A method of raising HDL in an individual comprising administering to said individual a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26.
32. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.
33. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of treatment of a metabolic-related disorder of the human or animal body by therapy.
34. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of treatment of a metabolic-related disorder of the human or animal body by therapy wherein said

metabolic-related disorder is selected from the group consisting of dyslipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease, insulin resistance and type 2 diabetes.

35. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of treatment of atherosclerosis of the human or animal body by therapy.
36. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of raising HDL of the human or animal body by therapy.
37. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a metabolic-related disorder.
38. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a metabolic-related disorder selected from the group consisting of dyslipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease, insulin resistance and type 2 diabetes.
39. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of atherosclerosis.
40. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for the manufacture of a medicament for use in raising HDL in an individual.
41. A method of producing a pharmaceutical composition comprising admixing a compound according to any one of claims 1 to 26 and a pharmaceutically acceptable carrier.

61

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 79.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPPA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/US2004/035927	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31.10.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D403/04, C07D495/04, C07D491/04, A61K31/41																										
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 transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 7 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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 16.02.2005	Fecha de terminación de este reporte 10.10.2005																									
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 Goss, I Teléfono No. +49 89 2399-																									

62

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

1-85 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-41 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".

66

63

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. 28-31

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 28-31 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.

☐ 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

67

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No. **64**
PCT/US2004/035927

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-41
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-41
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-27, 32-41
	No: Reivindicaciones	28-31

**2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):
ver hoja separada**

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**

65

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
Las reivindicaciones 28-31 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC [US]; SEMPLE GRAEME [US]; AVERBUJ CLAUDIA [US]; SKINNE) 22 de Abril de 2004 (2004-04-22)
- D2: EP-A-0 529 854 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 de Marzo de 1993 (1993-03-03)
- D3: BAYS H ET AL: "PHARMACOTHERAPY FOR DYSLIPIDAEMIA - CURRENT THERAPIES AND FUTURE AGENTS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON, GB, vol. 4, no. 11, 2003, páginas 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566

Novedad

La materia objeto reivindicada se relaciona con derivados de 1H-tetrazol sustituidos por una mitad bicclica que lleva ya sea un pirazol o un anillo de isoxazol en posición 5.

El documento D2 describe compuestos de tetrahydroindazol, tetrahydrociclopentapirazol, un hexahidrocicloheptapirazol nunca sustituidos por un grupo tetrazol.

D3 se relaciona con la farmacoterapia para dislipidemia y con los medicamentos actuales y futuros que alteran lípidos, ninguno de los cuales muestra similitud estructural con aquellos reivindicados actualmente. La novedad es por lo tanto reconocida.

Nivel Inventivo

El problema implícito en la presente solicitud es visto en la disposición de derivados útiles en la inhibición de la producción de ácidos grasos libres y más en el tratamiento general de un desorden relacionado con el metabolismo.

69

bb

Los compuestos de la invención parecen modular un receptor RUP25. Los compuestos descritos en D2 o D3 también muestran un perfil farmacológico semejante (aún si el mecanismo de acción no es en verdad dado en detalle como se hace en la presente solicitud), sin embargo, pertenecen a familias de compuestos estructuralmente diferentes.

Por lo tanto, la persona versada que enfrenta el problema de proporcionar compuestos útiles adicionales para el tratamiento de un problema de salud que es serio, ampliamente difundido y en aumento no hubiese tomado un incentivo de la técnica anterior conocida hasta el momento para llegar a la clase reivindicada de compuestos. Parece, sin embargo, que se han descrito ensayos en la descripción sin ningún resultado cuantitativo. Como consecuencia de esto, es difícil asegurar si el problema implícito en la invención ha sido resuelto de hecho por los compuestos proporcionados y examinado y si todo el alcance reivindicado es justificado por los resultados de los exámenes que están, en el presente, perdidos.

A este respecto se llama la atención del Solicitante sobre el siguiente comentario:

El término "anillo carboxílico de 5, 6 o 7 miembros siendo además opcionalmente sustituido" usado en la reivindicación 1, es considerado no limitante y abarca un número infinito de posibilidades no exploradas aún por el Solicitante (los ejemplos únicamente varían entre el anillo ciclopenta, furo o tieno); por lo tanto debería estar limitado a los significados específicos dados en la descripción ya que de otro modo sería difícil asegurar si el problema ha sido de hecho resuelto por todos los compuestos reivindicados considerados como modificaciones obvias o equivalentes a uno o más ejemplos particulares.

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 28 a 31 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

70

67

Re Item VI
Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de radicación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 2004/032928	22 de Abril de 2004	9 de Octubre de 2003	10 de Octubre de 2002

71

PATENT COOPERATION TREATY

MPS/CAG
68

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GODDARD, Christine, A.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
COZEN O'CONNOR

OCT 17 2005

DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 10.10.2005

Applicant's or agent's file reference
79. WO1 155848

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/035927

International filing date (day/month/year)
29.10.2004

Priority date (day/month/year)
31.10.2003

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 inventions 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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Hebert, W
Tel. +49 89 2399-2152



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

69

Applicant's or agent's file reference 79. WO1		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/US2004/035927	International filing date (day/month/year) 29.10.2004	Priority date (day/month/year) 31.10.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D403/04, C07D495/04, C07D491/04, A61K31/41			
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 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 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 16.02.2005		Date of completion of this report 10.10.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Goos, I Telephone No. +49 89 2399- 	

43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/035927

90

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

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 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."

A4

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/035927

21

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. 28-31

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 28-31 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.

☐ 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/US2004/035927

72

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-41
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27,32-41
	No: Claims	28-31

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

AB

73

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/035927

Re Item III

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

Claims 28 to 31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following document/s/:

- D1: WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC [US]; SEMPLE GRAEME [US]; AVERBUJ CLAUDIA [US]; SKINNE) 22 April 2004 (2004-04-22)
- D2: EP-A-0 529 854 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 March 1993 (1993-03-03)
- D3: BAYS H ET AL: "PHARMACOTHERAPY FOR DYSLIPIDAEMIA - CURRENT THERAPIES AND FUTURE AGENTS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 4, no. 11, 2003, pages 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566

Novelty

The subject-matter claimed relates to 1H-tetrazole derivatives substituted by a bicyclic moiety carrying either a pyrazole or an isoxazole ring at position 5.

Document D2 describes tetrahydroindazole, tetrahydrocyclopentapyrazole, an hexahydrocycloheptapyrazole compounds never substituted by a tetrazole group.

D3 relates to the pharmacotherapy for dyslipidaemia and to the current and future lipid-altering drugs, none of which showing structural similarity to those presently claimed.

Novelty is therefore recognized.

Inventive step

The problem underlying the present application is seen in the provision of derivatives useful in the inhibition of the production of free fatty acids and more in general treatment of a metabolic-related disorder.

77

74

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/035927

The compounds of the invention appear to modulate a RUP25 receptor. The compounds described in both D2 or D3 also show a similar pharmacological profile (even if the mechanism of action is actually not given in details as it is done in the present application) belong, however, to different structural families of compounds.

Thus, the skilled person faced with the problem of providing further useful compounds for the treatment of a health problem that is serious, widespread and increasing would not have taken an incentive from the prior art know so far to arrive at the claimed class of compounds. It appears, however, that assays have been described in the description without any quantitative results. As a consequence of this, it is difficult to ascertain if the problem underlying the invention has been indeed solved by the compounds provided and tested and if the whole scope claimed is justified by the tests results which are, at present, missed.

In this respect Applicant's attention is also drawn to the following remark:

The term "5,6 or 7-membered carbocyclic ring being optionally further substituted" used in claim 1, is considered to be non-limitative and embraces an infinite number of possibilities not yet explored by the Applicant (the examples only vary among cyclopenta, furo or thieno ring); it should therefore be limited to the specific meanings given in the description as otherwise it will be difficult to ascertain if the problem has been indeed solved by all the compounds claimed considered as obvious modifications or equivalents to one or more particular examples.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims 28 to 31 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.

78

75

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/US2004/035927

**Re Item VI
Certain documents cited**

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2004/032928	22 April 2004	9 October 2003	10 October 2002

79

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

76

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.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/US2004/035927	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31.10.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D403/04, C07D495/04, C07D491/04, A61K31/41																											
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 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 66.1bis(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.				☒	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 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases 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 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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																									
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 Goss, I Teléfono No. +49 89 2399-8292																									

80

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:

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. 28-31

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 28-31 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

- ☐ 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.

- ☐ 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/US2004/035927**

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-41 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-41
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-27, 32-41 No: Reivindicaciones 28-31

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

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

y/o

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

ver forma 210

89

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
Las reivindicaciones 28-31 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC [US]; SEMPLE GRAEME [US]; AVERBUJ CLAUDIA [US]; SKINNE) 22 de Abril de 2004 (2004-04-22)
- D2: EP-A-0 529 854 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 de Marzo de 1993 (1993-03-03)
- D3: BAYS H ET AL: "PHARMACOTHERAPY FOR DYSLIPIDAEMIA - CURRENT THERAPIES AND FUTURE AGENTS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON, GB, vol. 4, no. 11, 2003, páginas 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566

Novedad

La materia objeto reivindicada se relaciona con derivados de 1H-tetrazol sustituidos por una mitad bicclica que lleva ya sea un pirazol o un anillo de isoxazol en posición 5.

El documento D2 describe compuestos de tetrahidroindazol, tetrahidrociclopentapirazol, un hexahidrocicloheptapirazol nunca sustituidos por un grupo tetrazol.

D3 se relaciona con la farmacoterapia para dislipidemia y con los medicamentos actuales y futuros que alteran lípidos, ninguno de los cuales muestra similitud estructural con aquellos reivindicados actualmente. La novedad es por lo tanto reconocida.

Nivel Inventivo

El problema implícito en la presente solicitud es visto en la disposición de derivados útiles en la inhibición de la producción de ácidos grasos libres y más en el tratamiento general de un desorden relacionado con el metabolismo.

87

Los compuestos de la invención parecen modular un receptor RUP25. Los compuestos descritos en D2 o D3 también muestran un perfil farmacológico semejante (aún si el mecanismo de acción no es en verdad dado en detalle como se hace en la presente solicitud), sin embargo, pertenecen a familias de compuestos estructuralmente diferentes.

Por lo tanto, la persona versada que enfrenta el problema de proporcionar compuestos útiles adicionales para el tratamiento de un problema de salud que es serio, ampliamente difundido y en aumento no hubiese tomado un incentivo de la técnica anterior conocida hasta el momento para llegar a la clase reivindicada de compuestos. Parece, sin embargo, que se han descrito ensayos en la descripción sin ningún resultado cuantitativo. Como consecuencia de esto, es difícil asegurar si el problema implícito en la invención ha sido resuelto de hecho por los compuestos proporcionados y examinado y si todo el alcance reivindicado es justificado por los resultados de los exámenes que están, en el presente, perdidos.

A este respecto se llama la atención del Solicitante sobre el siguiente comentario:

El término "anillo carboxílico de 5, 6 o 7 miembros siendo además opcionalmente sustituido" usado en la reivindicación 1, es considerado no limitante y abarca un número infinito de posibilidades no exploradas aún por el Solicitante (los ejemplos únicamente varían entre el anillo ciclopenta, furo o tieno); por lo tanto debería estar limitado a los significados específicos dados en la descripción ya que de otro modo sería difícil asegurar si el problema ha sido de hecho resuelto por todos los compuestos reivindicados considerados como modificaciones obvias o equivalentes a uno o más ejemplos particulares.

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 28 a 31 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

82

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

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035927**

**Re Item VI
Ciertos documentos citados**

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de radicación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 2004/032928	22 de Abril de 2004	9 de Octubre de 2003	10 de Octubre de 2002

86

PATENT COOPERATION TREATY

33

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/035927

International filing date (day/month/year)
29.10.2004

Priority date (day/month/year)
31.10.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D403/04, C07D495/04, C07D491/04, A61K31/41

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 43bis.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 66.1bis(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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Goss, I

Telephone No. +49 89 2399-8282



87
68

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/035927

84

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:

88

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/035927

**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. 28-31

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. 28-31 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
- the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

86

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/035927

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-41
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27,32-41
	No: Claims	28-31

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and /or

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

see form 210

90

Re Item III

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

Claims 28 to 31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following document/s/:

- D1: WO 2004/032928 A (ARENA PHARM INC [US]; SEMPLE GRAEME [US]; AVERBUJ CLAUDIA [US]; SKINNE) 22 April 2004 (2004-04-22)
- D2: EP-A-0 529 854 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 3 March 1993 (1993-03-03)
- D3: BAYS H ET AL: "PHARMACOTHERAPY FOR DYSLIPIDAEMIA - CURRENT THERAPIES AND FUTURE AGENTS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 4, no. 11, 2003, pages 1901-1938, XP008027524 ISSN: 1465-6566

Novelty

The subject-matter claimed relates to 1H-tetrazole derivatives substituted by a bicyclic moiety carrying either a pyrazole or an isoxazole ring at position 5.

Document D2 describes tetrahydroindazole, tetrahydrocyclopentapyrazole, an hexahydrocycloheptapyrazole compounds never substituted by a tetrazole group.

D3 relates to the pharmacotherapy for dyslipidaemia and to the current and future lipid-altering drugs, none of which showing structural similarity to those presently claimed.

Novelty is therefore recognized.

Inventive step

The problem underlying the present application is seen in the provision of derivatives useful in the inhibition of the production of free fatty acids and more in general treatment of a metabolic-related disorder.

The compounds of the invention appear to modulate a RUP25 receptor. The compounds described in both D2 or D3 also show a similar pharmacological profile (even if the mechanism of action is actually not given in details as it is done in the present application) belong, however, to different structural families of compounds.

Thus, the skilled person faced with the problem of providing further useful compounds for the treatment of a health problem that is serious, widespread and increasing would not have taken an incentive from the prior art know so far to arrive at the claimed class of compounds. It appears, however, that assays have been described in the description without any quantitative results. As a consequence of this, it is difficult to ascertain if the problem underlying the invention has been indeed solved by the compounds provided and tested and if the whole scope claimed is justified by the tests results which are, at present, missed.

In this respect Applicant's attention is also drawn to the following remark:

The term "5,6 or 7-membered carbocyclic ring being optionally further substituted" used in claim 1, is considered to be non-limitative and embraces an infinite number of possibilities not yet explored by the Applicant (the examples only vary among cyclopenta, furo or thieno ring); it should therefore be limited to the specific meanings given in the description as otherwise it will be difficult to ascertain if the problem has been indeed solved by all the compounds claimed considered as obvious modifications or equivalents to one or more particular examples.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims 28 to 31 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.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/US2004/035927

**Re Item VI
Certain documents cited**

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2004/032928	22 April 2004	9 October 2003	10 October 2002

/

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

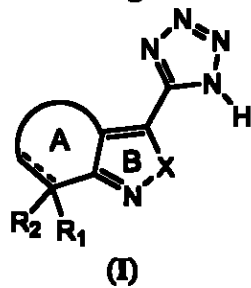
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

01

**DERIVADOS DE TETRAZOL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO CON LOS
MISMOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos derivados de tetrazol de Fórmula (I), y sus sales aceptables para uso farmacéutico, los cuales exhiben propiedades farmacológicas útiles, por ejemplo como agonistas para el receptor RUP25.



También la presente invención provee composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención, y métodos para utilizar los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo, que incluyen dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, Síndrome-X y similares. Además, la presente invención provee el uso de los compuestos de la invención en combinación con otros agentes activos tales como los pertenecientes a la clase de inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la aldosa reductasa, biguanidas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, fibratos, intensificadores del catabolismo de las LDL, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), intensificadores de la secreción de insulina y similares.

95

a2

DERIVADOS DE TETRAZOL Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO CON LOS MISMOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos derivados de tetrazol, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, los cuales exhiben propiedades farmacológicas útiles, por ejemplo como agonistas para el receptor del ácido nicotínico, RUP25. Además la presente invención provee composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención, y métodos para utilizar los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo, incluyendo dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, Síndrome-X y similares. Más aún, la presente invención además provee el uso de los compuestos de la invención en combinación con otros agentes activos tales como los que pertenecen a la clase de inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de la aldosa reductasa, biguanidas, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, fibratos, Intensificadores del catabolismo de las LDL, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), intensificadores de la secreción de insulina, tiazolidindiona y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Compuestos de la Invención como agentes antilipolíticos

La aterosclerosis y la apoplejía son las causas número uno y número tres conducentes a la muerte tanto de hombres como mujeres en los Estados Unidos. La diabetes tipo 2 es un problema de salud público, el cual es serio, extensivo y en aumento. Los niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son, independientemente, factores de riesgo para la aterosclerosis y las patologías cardiovasculares asociadas. Además, los niveles elevados de ácidos grasos libres

C. 211659
D. P. G.

a3

en plasma están asociados con la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Una estrategia para disminuir el colesterol-LDL, aumentar el colesterol-HDL, y disminuir los ácidos grasos libres en plasma consiste en inhibir la lipólisis en el tejido adiposo. Este enfoque involucra la regulación de la lipasa sensible a hormonas, la cual es la enzima limitante de la velocidad en lipólisis. Los agentes lipolíticos aumentan los niveles celulares de AMPc, que conducen a la activación de la lipasa sensible a hormonas dentro de los adipocitos. Los agentes que disminuyen los niveles de AMPc intracelular, por contraste, serían antilipolíticos.

Además debe observarse que un incremento en los niveles celulares de AMPc disminuye la secreción de adiponectina de los adipocitos [Delporte, ML et al. *Biochem J* (2002) Julio]. Los niveles reducidos de adiponectina en plasma se han asociado con trastornos relacionados con el metabolismo, incluyendo aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 [Matsuda, M et al. *J Biol Chem* (2002) Julio y revisiones en el mismo].

El ácido nicotínico (niacina, ácido piridin-3-carboxílico) es una vitamina soluble en agua necesaria para la salud, desarrollo y reproducción del cuerpo humano; una parte del complejo de Vitamina B. El ácido nicotínico es uno de los fármacos más antiguos para el tratamiento de dislipidemia. Es un fármaco valioso porque afecta favorablemente todos los parámetros lipídicos mencionados anteriormente [Goodman y Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, editores Harmon JG & Limbird LE, Capítulo 36, Mahley RW & Bersot TP (2001) páginas 971-1002]. Los beneficios del ácido nicotínico en el tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica han sido documentados en seis ensayos clínicos principales [Guyton JR (1998) *Am J Cardiol* 82:18U-23U]. Recientemente se ha discutido sobre el ácido nicotínico y sus derivados relacionados, tales como, acipimox [Lorenzen, A et al (2001) *Molecular Pharmacology* 59:349-357]. La estructura y la síntesis de análogos y derivados

adicionales de ácido nicotínico se mencionan a lo largo del Índice Merck, una Enciclopedia de Químicos, Fármacos y Productos Biológicos, 10ma. Edición (1983), la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

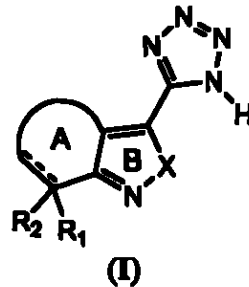
El ácido nicotínico inhibe la producción y liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, probablemente mediante una inhibición de adenilil ciclasa, una disminución en los niveles de AMPc intracelulares, y una disminución concomitante en la actividad de la lipasa sensible a hormonas. Los agonistas que disminuyen la actividad de la lipasa sensible a hormonas conducente a una disminución en los niveles de ácidos grasos libres en plasma probablemente tengan valor terapéutico. La consecuencia de la disminución de ácidos grasos libres en plasma es doble. Primero, disminuirá finalmente el colesterol-LDL y elevará los niveles de colesterol-HDL, factores de riesgo independientes, que reducen por lo tanto el riesgo de mortalidad debido a la incidencia cardiovascular subsiguiente a la formación de ateromas. Segundo, aportará un incremento en la sensibilidad a la insulina en individuos con resistencia a la insulina o diabetes tipo 2. Desafortunadamente, el uso de ácido nicotínico como agente terapéutico está parcialmente limitado por una cantidad de efectos colaterales adversos. Estos incluyen flushing, acidez reactiva de los ácidos grasos libres y toxicidad hepática.

Será valioso el desarrollo racional de nuevos agonistas del receptor del ácido nicotínico con pocos efectos colaterales, pero a la fecha esto ha estado impedido por la incapacidad de identificar molecularmente el receptor de ácido nicotínico. Más aún, otros receptores de la misma clase pueden existir sobre la superficie de los adipocitos y disminuir de manera similar la actividad de la lipasa sensible a hormonas a través de una reducción en el nivel de AMPc intracelular pero sin la aparición de efectos adversos tales como flushing, representando por lo tanto nuevos y promisorios objetivos terapéuticos. Un reciente trabajo sugiere que el ácido nicotínico probablemente actúa a través de un GPCR específico

[Lorenzen A, et al. (2001) Molecular Pharmacology 59:349-357 y su revisión]. Un trabajo subsiguiente ha sugerido que los efectos del ácido nicotínico sobre los macrófagos, bazo y probablemente adipocitos están mediados por este GPCR específico [Lorenzen A, et al. (2002) Biochemical Pharmacology 64:645-648 y su revisión].

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención abarca derivados de tetrazol como se muestra en la Fórmula (I):



en la cual:

X es NH u O;

R₁ está seleccionado a partir del grupo integrado por H, halógeno, hidroxilo, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄;

R₂ está seleccionado a partir del grupo integrado por H, halógeno, hidroxilo, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o R₂ está ausente;

-- es un enlace simple cuando R₂ está presente, o == es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y

el anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado del grupo integrado por halógeno, hidroxil, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alkilsulfinilo C₁₋₄, alkilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalkilsulfinilo C₁₋₄ y haloalkilsulfonilo C₁₋₄; o

una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes seleccionados del grupo integrado por inhibidor de la α -glucosidasa, inhibidor de la aldosa reductasa, biguanida, inhibidor de HMG-CoA reductasa, inhibidor de la síntesis del escualeno, fibrato, intensificador del catabolismo de las LDL, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, intensificador de la secreción de insulina y tiazolidindiona.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo que comprende la administración a un individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente, o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular un receptor RUP25 que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular un receptor RUP25 para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo

97

en un individuo que necesita tal modulación que comprende poner en contacto dicho receptor con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para elevar las HDL en un individuo que comprende la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el trastorno relacionado con el metabolismo es del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, apoplejía, Síndrome X, enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es aterosclerosis. En algunas

161

realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es enfermedad cardíaca coronaria. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es resistencia a la insulina. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo 2.

Un aspecto de la presente invención abarca un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente, y un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

Estos y otros aspectos de la invención revelados en la presente se mencionarán en detalle a medida que avanza el desarrollo de la patente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La literatura científica ha adoptado una cantidad de términos, a los fines de uniformidad y claridad, las siguientes definiciones serán utilizadas a lo largo del presente documento de patente.

AGONISTAS significa las estructuras que interactúan y activan al receptor, tal como el receptor RUP25, e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular al unirse al receptor, o intensifican la unión de GTP a las membranas.

ABREVIATURAS DE AMINOACIDOS utilizadas en la presente se mencionan en la TABLA 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ACIDO 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

El término **ANTAGONISTAS** significa estructuras que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y por lo tanto puede inhibir las respuestas intracelulares de los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.

ATEROSCLEROSIS en la presente abarca los trastornos de arterias de tamaño grande y medio que da por resultado la acumulación progresiva dentro de la íntima de células del músculo liso y lípidos.

GRUPO, RESTO O RADICAL QUÍMICO:

El término "acilo C₁₋₄" denota un radical alquilo C₁₋₄ unido a un carbonilo donde la definición de alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, n-butanilo, iso-butanilo, sec-butanilo, t-butanilo, (es decir pivalilo), pentanilo y similares.

El término "aciloxi C₁₋₄" denota un grupo acilo unido a un átomo de oxígeno donde acilo tiene la misma definición que la descrita en la presente; algunos

ejemplos incluyen pero sin limitación acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, *sec*-butanoiloxi, *t*-butanoiloxi y similares.

El término "alquenilo C_{2-4} " denota un radical que contiene 2 a 4 carbonos donde al menos un doble enlace carbono-carbono está presente, algunas realizaciones tienen 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* están incluidos en el término "alquenilo." Más aún, el término "alquenilo" incluye dienos. En consecuencia, si más de un doble enlace está presente, entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o una mezcla de *E* y *Z*. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-propenil, 1-metil-propenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo y similares.

El término "alcoxi C_{1-4} " denota un radical alquilo, tal como se definió en la presente, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y similares.

El término "alquilo C_{1-4} " denota un radical carbonado recto o ramificado que contiene la cantidad de carbonos según se indicó, por ejemplos, en algunas realizaciones, alquilo es un "alquilo C_{1-4} " y el grupo contiene 1 a 4 carbonos. En algunas realizaciones alquilo contiene 1 a 13 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 a 2 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 carbono. Ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *sec*-butilo y similares.

El término "alquilsulfinilo C_{1-4} " denota un radical alquilo C_{1-4} unido a un radical sulfóxido de la fórmula: $-S(O)-$ donde el radical alquilo tiene la misma definición que la que se describe en la presente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, *iso*-propilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, *iso*-butilsulfinilo, *t*-butilo, y similares.

101

El término "alquilsulfonilo C₁₋₄" denota un radical alquilo C₁₋₄ unido a un radical sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el radical alquilo tiene la misma definición según se describe en la presente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, y similares.

El término "alquilsulfanilo C₁₋₄" denota un radical alquilo C₁₋₄ unido a un grupo sulfuro de la fórmula: $-S-$ donde el grupo alquilo radical tiene la misma definición que la descrita en la presente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo (es decir, CH₃S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo, y similares.

El término "alquínilo C₂₋₄" denota un radical que contiene 2 a 4 carbonos y al menos un enlace triple carbono-carbono, algunas realizaciones tienen 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Ejemplos de alquínilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, prop-1-ínilo, 3-prop-2-ínilo, but-1-ínilo, 1-metil-prop-2-ínilo, buta-1,3-diínilo, y similares. El término "alquínilo" incluye diinos.

El término "amino" denota el grupo $-NH_2$.

El término "alquilamino C₁₋₄" denota un radical alquilo unido a un radical amino donde el radical alquilo tiene el mismo significado que el que se describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino, y similares. Algunas realizaciones tienen "alquilamino C₁₋₂".

El término "arilo" denota un radical de anillo aromático que contiene 6 a 10 carbonos de anillo. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "carboalcoxi-C₁₋₄" denota un éster de alquilo C₁₋₄ de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es tal como se definió en la presente. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, y similares.

102

102

El término "carboxamida" se refiere al grupo CONH_2 .

El término "carboxi" o "carboxilo" denota el grupo CO_2H ; también denominado un grupo de ácido carboxílico.

El término "ciano" denota el grupo CN .

El término "cicloalquilo C_{3-6} " denota un radical de anillo saturado que contiene 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Ejemplos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El término "dialquilamino C_{2-8} " denota un amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales alquilo donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente. Un dialquilamino C_{2-8} puede estar representado por los siguiente grupos:



Ejemplos de dialquilamino C_{2-8} incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, y similares.

El término "haloalcoxi C_{1-4} " denota un haloalquilo, tal como se definió en la presente, el cual está directamente unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "haloalquilo C_{1-4} " denota un grupo alquilo donde el alquilo está sustituido con halógeno que varía de uno a totalmente sustituido, donde un haloalquilo sustituido completamente puede estar representado por la fórmula $\text{C}_h\text{L}_{2h+1}$ donde L es un halógeno y "h" representa la cantidad de átomos de carbono; cuando está presente más de un halógeno entonces los halógenos pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse del grupo integrado por F, Cl, Br e I; debe entenderse que los términos "alquilo" y "halógeno" tienen la misma definición que la hallada en la presente. En algunas realizaciones, haloalquilo es un "haloalquilo C_1 ".

ADB

103

4" y el grupo contiene 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 a 3 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 a 2 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 carbono. Cuando el haloalquilo está totalmente sustituido con átomos de halógeno, este grupo se denomina, en la presente, un perhaloalquilo, un ejemplo, es un alquilo totalmente sustituido con átomos de flúor y se denomina "perfluoroalquilo." En algunas realizaciones, ejemplos de un haloalquilo incluyen, pero sin limitación, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2-fluoro-etilo, 1,2,2-trifluoro-etilo, 1,2-difluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo, 1,1,2-trifluoro-etilo, 3,3,3-trifluoro-propilo, 2,2-difluoro-propilo, 3,3-difluoro-propilo, 3-fluoro-propilo, 2,3,3-trifluoro-propilo, 2,3-difluoro-propilo, 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-propilo, 2,2,3-trifluoro-propilo, 1,2,3,3-tetrafluoro-propilo, 1,2,3-trifluoro-propilo, 3,3-difluoro-propilo, 1,2,2,3-tetrafluoro-propilo, 4,4-difluoro-butilo, 3,3-difluoro-butilo, 4,4,4-trifluoro-butilo, 3,3-difluoro-butilo, y similares. En algunas realizaciones, ejemplos de un perfluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etilo, y similares.

El término "haloalquilsulfonilo C₁₋₄" denota un radical haloalquilo unido a un grupo sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente.

El término "haloalquilsulfonilo C₁₋₄" denota un radical haloalquilo unido a un grupo sulfona de la fórmula: -S(O)₂- donde haloalquilo tiene la misma definición que la descrita en la presente.

El término "haloalquiltio C₁₋₄" denota un radical haloalquilo unido directamente a un átomo de azufre donde el haloalquilo tiene el mismo significado que el descrito en la presente.

El término "halógeno" o "halo" denota un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "hidroxilo" denota el grupo -OH.

107

104

El término "nitro" denota el grupo -NO_2 .

El término "tioxi" denota el grupo -SH .

Las siglas DMF denotan dimetilformamida.

Las siglas DMSO denotan dimetilsulfóxido.

Las siglas THF denotan tetrahidrofurano.

Las siglas DCM denotan diclorometano.

Las siglas Hex denotan hexanos.

Las siglas TBDMS denotan ter-butildimetilsililo.

Las siglas PTSA denotan ácido para-toluensulfónico.

Las siglas LDA denotan diisopropilamida de litio.

Las siglas LHMDs denotan hexametildisilazano de litio.

Las siglas TFA denotan ácido trifluoroacético.

Las siglas EDC denotan clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Las siglas dppf denotan 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

El término **CODÓN** significa un agrupamiento de tres nucleótidos (o equivalentes a nucleótidos) que comprende en general un nucleósido (adenosina (A), guanosina (G), citidina (C), uridina (U) y timidina (T)) acoplado a un grupo fosfato y el cual, cuando se traduce, codifica un aminoácido..

El término **COMPOSICIÓN** significa un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitación, una composición farmacéutica es una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

El término **EFICACIA DEL COMPUESTO** significa una medición de la capacidad de un compuesto para inhibir o estimular la funcionalidad del receptor, en oposición a la afinidad de unión del receptor.

108

El término **RECEPTOR ACTIVADO CONSTITUTIVAMENTE** significa un receptor sujeto a la activación del receptor constitutivo.

El término **ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR CONSTITUTIVO** significa la estabilización de un receptor en el estado activo por medios diferentes al de unión del receptor con su ligando endógeno o su equivalente químico.

Los términos **CONTACTO** o **PONER EN CONTACTO** significan unir los restos indicados, sea en un sistema in vitro o un sistema in vivo. De este modo, "poner en contacto" un receptor RUP25 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, por ejemplo un ser humano, que tiene un receptor RUP25, como también, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o una más purificada que contiene un receptor RUP25.

ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA abarca trastornos que comprenden un enangostamiento de los vasos sanguíneos pequeños que suministran sangre y oxígeno al corazón. La enfermedad cardíaca coronaria usualmente surge de la formación de material graso y placas. A medida que las arterias coronarias se enangostan, el flujo de sangre al corazón puede disminuir o detenerse. La enfermedad cardíaca coronaria puede causar dolor en el pecho (angina estable), respiración entrecortada, paro cardíaco, u otros síntomas.

DISMINUIR se utiliza para referirse a una cantidad medible y se utiliza como sinónimo de los términos "reducir", "rebajar", "decrecer" y "amenguar".

DIABETES tal como se utiliza en la presente abarca el diagnóstico usual de DIABETES realizado a partir de cualquiera de los métodos que incluyen, pero sin limitación, la siguiente lista: síntomas de diabetes (*por ejemplo*, poliuria, polidipsia, polifagia) más los niveles de glucosa en plasma superiores o iguales a 200 mg/dl, donde la glucosa en plasma casual se define en cualquier momento del día sin considerar el horario de consumo de comidas o bebidas; los niveles de glucosa en

plasma con 8 horas de ayuno inferiores o iguales a 126 mg/dl; y los niveles de glucosa en plasma superiores o iguales a 200 mg/dl 2 horas posteriores a la administración oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

La frase **TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO** incluye, pero sin limitación, dislipidemia.

El término **DISLIPIDEMIA** tiene la intención en la presente de abarcar trastornos que comprende cualquier nivel elevado de ácidos grasos libres en plasma, nivel elevado de colesterol en plasma, nivel elevado de colesterol-LDL, nivel reducido de colesterol-HDL, y nivel elevado de triglicéridos en plasma.

La frase **QUE NECESITA TRATAMIENTO**, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un criterio por parte de un cuidador de la salud (por ejemplo, médico, enfermera, practicante de enfermería, etc., en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que un individuo o animal requiere o se beneficiará del tratamiento. Este criterio se realiza en base a una variedad de factores que están en el área de experiencia del cuidador de la salud, que incluye el conocimiento de que el individuo está enfermo, o estará enfermo, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que puede tratarse con los compuestos de la invención. Además, la frase, "que necesita tratamiento" además se refiere a la "profilaxis" de un individuo quien a criterio de un cuidador de la salud estará enfermo. En este contexto, los compuestos de la invención se utilizan de manera protectora o preventiva. En consecuencia, "que necesita tratamiento" se refiere al criterio del cuidador de la salud respecto a que el individuo ya está enfermo o estará enfermo y los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para aliviar, inhibir, mejorar, o prevenir la enfermedad, afección o trastorno.

El término **INDIVIDUO** tal como se utiliza en la presente se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, otros roedores, conejos,

perros, gatos, puercos, ganado vacuno, ovejas, equinos, o primates, y en una realización, seres humanos.

Los términos **INHIBIR O QUE INHIBEN**, con relación al término "respuesta" significa que una respuesta es disminuida o prevenida en presencia de un compuesto en oposición a en ausencia del compuesto.

RESISTENCIA A LA INSULINA tal como se utiliza en la presente abarca el diagnóstico usual de resistencia a la insulina realizado por cualquier cantidad de métodos, incluyendo, pero no restringido, a: el ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa o medición del nivel de insulina en ayunas. Es bien sabido que existe una excelente correlación entre la altura del nivel de insulina en ayunas y el grado de resistencia a la insulina. Por lo tanto, podrían usarse niveles de insulina en ayunas elevados como un indicador sustituto para la resistencia a la insulina a los fines de identificar qué individuos con tolerancia a la glucosa normal (NGT) tienen resistencia a la insulina. Además se puede realizar un diagnóstico de resistencia a la insulina utilizando la prueba de glucosa con la técnica de la pinza euglicémica.

El término **AGONISTAS INVERSOS** significa los restos que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma activada constitutivamente del receptor, y el cual inhibe la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel de base normal de la actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuye la unión de GTP a las membranas. En algunas realizaciones, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso al menos 30%, en otras realizaciones, en al menos 50%, y aún en otras realizaciones, en al menos 75%, en comparación con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso

El término **LIGANDO** significa una molécula endógena que se produce en forma natural específica para un receptor endógeno que se produce en forma natural.

108

La frase **TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO**, en la presente, incluye, pero sin limitación, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, apoplejía, Síndrome X, enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2.

Tal como se utiliza en la presente, los términos **MODULAR** o **QUE MODULAN** se refieren a un incremento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula en particular.

El término **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA** significa una composición para prevenir, tratar o controlar una enfermedad o afección que comprende al menos un compuesto activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención incluyendo sus sales, solvatos y/o hidratos aceptables para uso farmacéutico, y al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

El término **VEHÍCULO ACEPTABLE PARA USO FARMACÉUTICO** o **EXCIPIENTE** significa cualquier sustancia sustancialmente inerte como diluyente o vehículo para un compuesto de la presente invención.

La frase **CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ** tal como se utiliza en la presente se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que permite la respuesta medicinal o biológica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional, que incluye uno o más de lo siguiente:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o

112

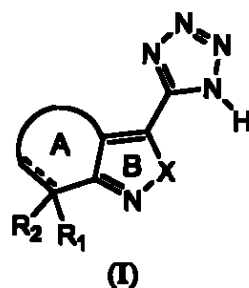
129

sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener un posterior desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

(3) Aliviar la enfermedad; por ejemplo que alivia una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

COMPUESTOS DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención abarca derivados de tetrazol como se muestra en la Fórmula (I):



en la cual:

X es NH o O;

R₁ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxilo, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄;

R₂ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxilo, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o R₂ está ausente;

--- es un enlace simple cuando R₂ está presente, o --- es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y

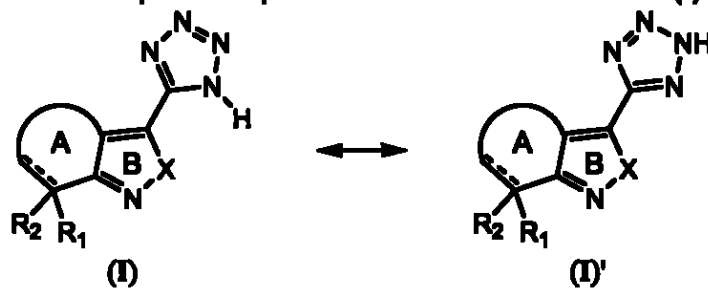
123

110

El anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxí, tioxi, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o

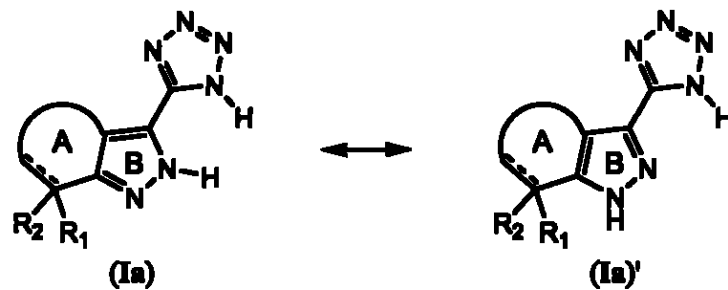
su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas. Por ejemplo, es bien apreciado por los expertos en la técnica que los tetrazoles puedan existir en al menos dos formas tautoméricas y si bien la Fórmula (I) representa una forma se entiende que todas las formas tautoméricas están comprendidas en la presente invención; a modo de ilustración, a continuación se muestran dos tautómeros posibles para el tetrazol en la Fórmula (I):



Otro ejemplo incluye realizaciones en la cuales X es NH. Es bien apreciado por los expertos en la técnica que los heterociclos de pirazol puedan existir en al menos dos formas tautoméricas y si bien la Fórmula (I) representa una forma se entiende que todas las formas tautoméricas están comprendidas en la presente invención; a modo de ilustración, a continuación se muestran dos posibles tautómeros para el pirazol en donde X es NH en la Fórmula (I):

MA



Además, se entiende que cuando X es NH entonces los tautómeros pueden existir tanto para el Anillo B como además para el anillo de tetrazol en combinación. Se entiende que todos los tautómeros que pueden existir para los compuestos revelados en la presente están dentro del alcance de la invención.

La presente invención además abarca diastereómeros como así también isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, como también enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son R. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente son S. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son mezclas racémicas.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen en el contexto de realizaciones separadas con el fin de clarificar, también se puede suministrar en combinación en una sola realización. Por el contrario, varias características de la invención que se describen en el contexto de una sola realización con el fin de abreviar, también se pueden suministrar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

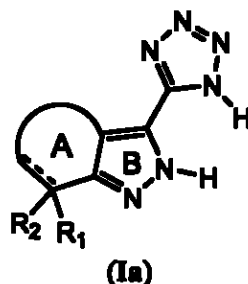
Tal como se utiliza en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se reemplaza con un sustituyente o grupo no-hidrógeno. Cuando un grupo químico en la presente, está "sustituido" puede tener hasta la valencia total de sustitución; por ejemplo un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1

7/15

112

o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, y similares.

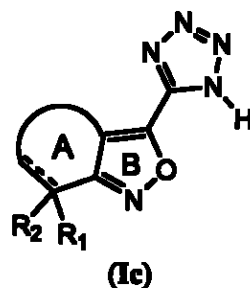
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual X es NH. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Ia) como se ilustra a continuación:



en la cual cada variable de la Fórmula (Ia) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* y *infra*.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la cual X es NH, R₁ es H o hidroxilo; R₂ es H o ausente; --- es un enlace simple cuando R₂ es H, o --- es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual X es O. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Ic) como se ilustra a continuación:



AAB

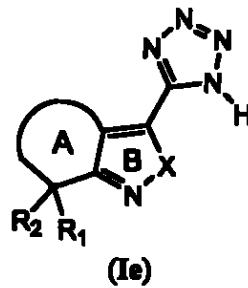
en la cual cada variable de la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* y *infra*.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual R_1 se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alquiltio C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , y alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_1 es F. En algunas realizaciones, R_1 es H.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual R_2 se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alquiltio C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , y alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_2 es F. En algunas realizaciones, R_2 es H.

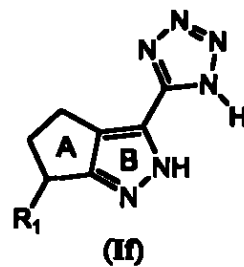
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual R_1 y R_2 son ambos H.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual Anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros. El término "anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros" denota un anillo que contiene 5, 6 o 7 carbonos en el anillo donde dos carbonos del anillo están compartidos por los anillos A y B. El anillo A puede estar saturado (es decir sin enlaces dobles en el anillo), insaturado (es decir, que contiene enlaces dobles en el anillo) o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, - - - es un enlace simple y R_2 está presente. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Ie) como se ilustra a continuación:



en la cual cada variable de la Fórmula (Ie) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

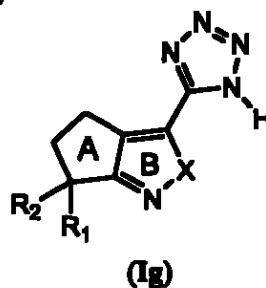
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (If):



en la cual:

R_1 es H o hidroxí; y el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

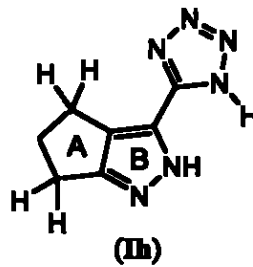
En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros. En una realización, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros y puede estar representado por la Fórmula (Ig) como se ilustra a continuación:



en la cual cada variable de la Fórmula (Ig) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, R_1 es alcoxi C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R_1 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R_1 y R_2 son ambos H.

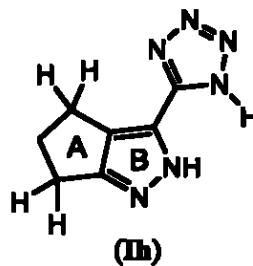
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (Ih):



en la cual:

el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

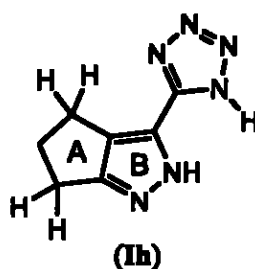
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (Ih):



en la cual:

el anillo A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, *n*-propilo, *n*-butilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

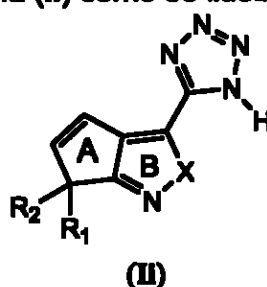
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (Ih):



en la cual:

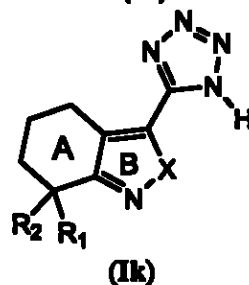
el anillo A está no sustituido o está sustituido con etilo; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico..

En una realización, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros y además es insaturado (es decir, un doble enlace del anillo). Esta realización puede estar representada por la Fórmula (II) como se ilustra a continuación:



en la cual cada variable de la Fórmula (II) tiene el mismo significado que el descripto en la presente, *supra* e *infra*.

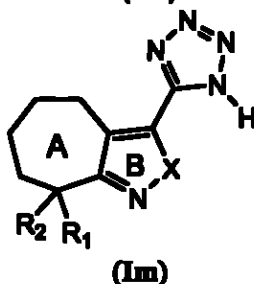
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual el anillo A es un anillo carbocíclico de 6 miembros. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Ik) como se ilustra a continuación:



en la cual cada variable de la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado que el descripto en la presente, *supra* e *infra*.

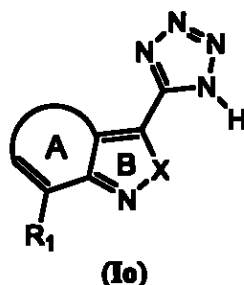
117

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual el anillo A es un anillo carbocíclico de 7 miembros. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Im) como se ilustra a continuación:

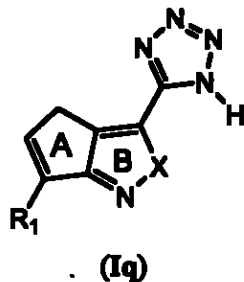


en la cual cada variable de la Fórmula (Im) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual el anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros, según se describe en la presente *supra*. En algunas realizaciones, --- es un doble enlace y R₂ está ausente. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (I) como se ilustra a continuación:



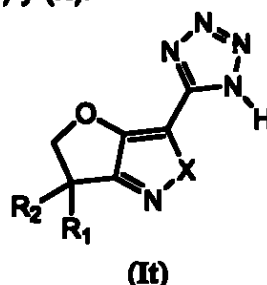
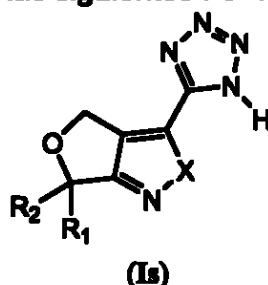
en la cual cada variable de la Fórmula (Io) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros. Esta realización puede estar representada por la Fórmula (Iq) como se ilustra a continuación:



A21

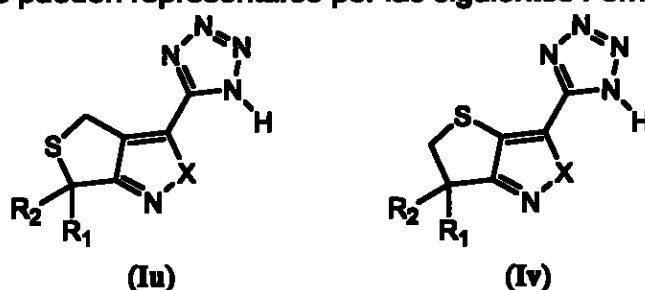
en la cual cada variable de la Fórmula (Iq) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 6 miembros siempre que el anillo A no sea aromático. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico de 7 miembros.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual el anillo A es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros. El término "anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros" denota un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros, según se describe en la presente *supra*, en donde 1, 2 o 3 carbonos del anillo no compartidos con los anillos A y B se reemplazan independientemente con -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-. A fin de clarificar, según se describe en la presente *supra*, el anillo A puede estar saturado (es decir sin enlaces dobles en el anillo), insaturado (es decir, que contiene enlaces dobles en el anillo) o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, --- es un enlace simple y R₂ está presente. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 miembros. En algunas realizaciones, un carbono de anillo del anillo heterocíclico de 5 miembros se reemplaza con un átomo de oxígeno del anillo; estas realizaciones pueden estar representadas por las siguientes Fórmulas (Is) y (It):



en las cuales cada variable de las Fórmulas (Is) y (It) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Is) en la cual X es NH. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Is) en la cual X es O (un átomo de oxígeno). En algunas realizaciones, los

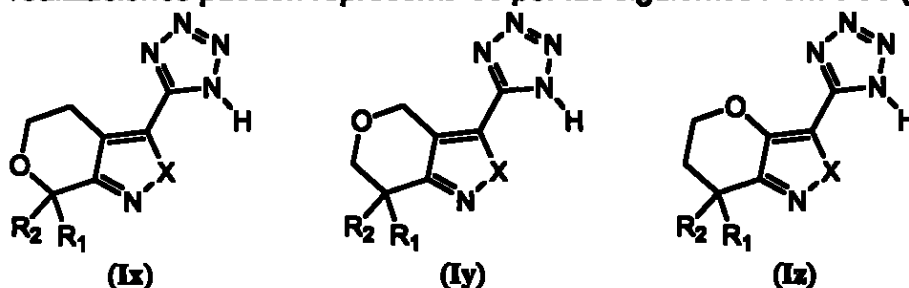
compuestos de la presente invención son de Fórmula (It) en la cual X es NH. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (It) en la cual X es O (un átomo de oxígeno). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Is) en la cual R₁ es alquilo C₁₋₄ y R₂ es H. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Is) en la cual ambos R₁ y R₂ son H. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (It) en la cual R₁ es alquilo C₁₋₄ y R₂ es H. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (It) en la cual ambos R₁ y R₂ son H. En algunas realizaciones, un carbono del anillo del anillo heterocíclico de 5 miembros se reemplaza con un átomo de azufre en el anillo; estas realizaciones pueden representarse por las siguientes Fórmulas (Iu) y (Iv):



en las cuales cada variable de las Fórmulas (Iu) y (Iv) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, el azufre del anillo en las Fórmulas (Iu) y (Iv) además se oxida a un sulfóxido (es decir, -S(O)-). En algunas realizaciones, el azufre del anillo en las Fórmulas (Iu) y (Iv) además se oxida a una sulfona (es decir, -S(O)₂-). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Iu) en la cual X es NH. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Iu) en la cual X es O (un átomo de oxígeno). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Iv) en la cual X es NH. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son de Fórmula (Iv) en la cual X es O (un átomo de oxígeno). En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, un átomo de anillo del anillo

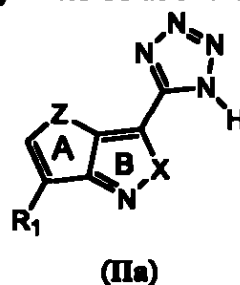
129

heterocíclico de 6 miembros se reemplaza con un átomo de oxígeno de anillo; realizaciones pueden representarse por las siguientes Fórmulas (Ix), (Iy), y (Iz):



en las cuales cada variable de las Fórmulas (Ix), (Iy), y (Iz) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 7 miembros.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la cual el anillo A es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros. En algunas realizaciones, --- es un doble enlace y R₂ está ausente. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 miembros. Esta realización puede representarse por la Fórmula (IIa) como se ilustra a continuación:

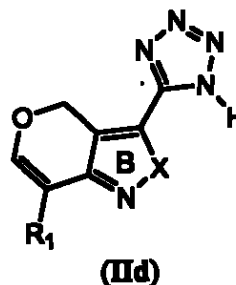
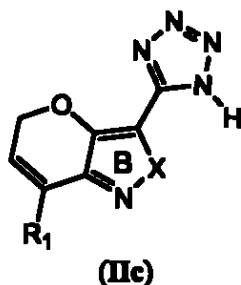


en la cual cada variable en la Fórmula (IIa) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*, y Z es -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico de 6 miembros es un anillo dihidropirano (es decir, un carbono del anillo se reemplaza con un átomo de oxígeno); estas realizaciones pueden representarse por las siguientes Fórmulas (IIc) y (IId):

124

121



en la cuales cada variable de las Fórmulas (IIc) y (IIId) tiene el mismo significado que el descrito en la presente, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico de 7 miembros.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y subgéneros revelados en la presente, en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquiltio C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, el Anillo A está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, haloalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, el Anillo A está opcionalmente sustituido con F. En algunas realizaciones, el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes. En algunas realizaciones, el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes. En algunas realizaciones, el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes. En algunas realizaciones, el Anillo A está no está sustituido.

QUÍMICA DE LA PRESENTE INVENCION

Síntesis de Compuestos de Fórmula (I)

En una realización de la presente invención se halla un proceso de síntesis para la preparación de nuevos tetrazoles de Fórmula (I). Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con este nuevo proceso utilizando una variedad de materiales de partida que están disponibles en el comercio o pueden prepararse fácilmente mediante regímenes de síntesis que serán familiares para un experto en la técnica. En las ilustraciones de síntesis

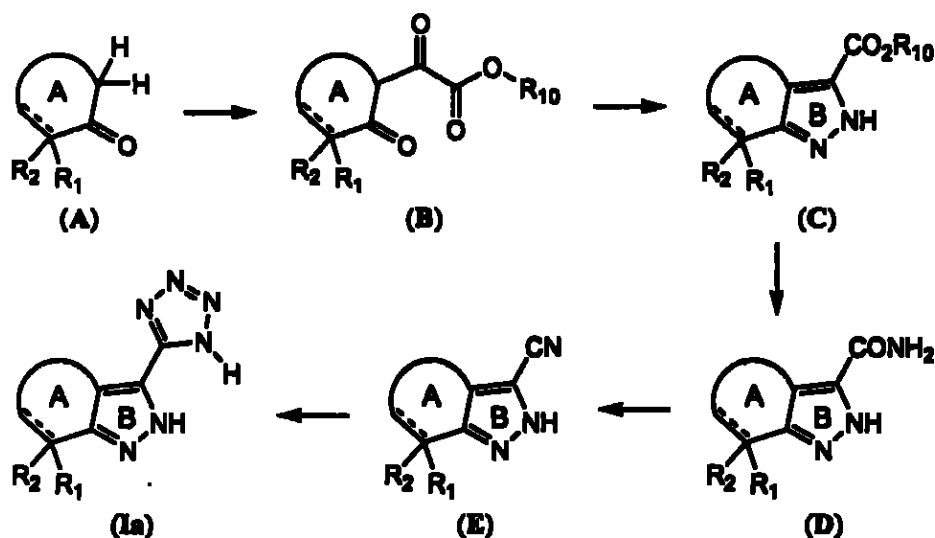
125

122

delineadas a continuación, los sustituyentes marcados tiene las mismas identificaciones que las establecidas en las definiciones del compuesto descrito anteriormente para la Fórmula (I).

Un método que se puede utilizar para preparar compuestos de la invención en donde X es NH (es decir, el Anillo B es un pirazol) utiliza intermediarios derivados de la cetona cíclica de Fórmula (A) según se ilustra en el Esquema de Reacción I a continuación:

Esquema I



Los compuestos de Fórmula (Ia) se pueden preparar haciendo reaccionar una cetona cíclica de Fórmula (A) con dialquinoxalato de fórmula $(C(O)OR_{10})_2$, en la cual R_{10} es un alquilo C_{1-8} , en presencia de una base y un solvente polar tal como, pero sin limitación, alcohol C_{1-8} , metanol, etanol, butanol, pentanol, hexanol, 2-metoxietanol, isopropanol, THF, DMF y similares para dar cetoéster de Fórmula (B). Bases adecuadas incluyen alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio, y similares; amidas de metales alcalinos (es decir, NR_{11} -metal alcalino donde R_{11} es alquilo C_{1-8} o sililalquilo C_{1-8}), por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de potasio y bases similares. El

A26

i23

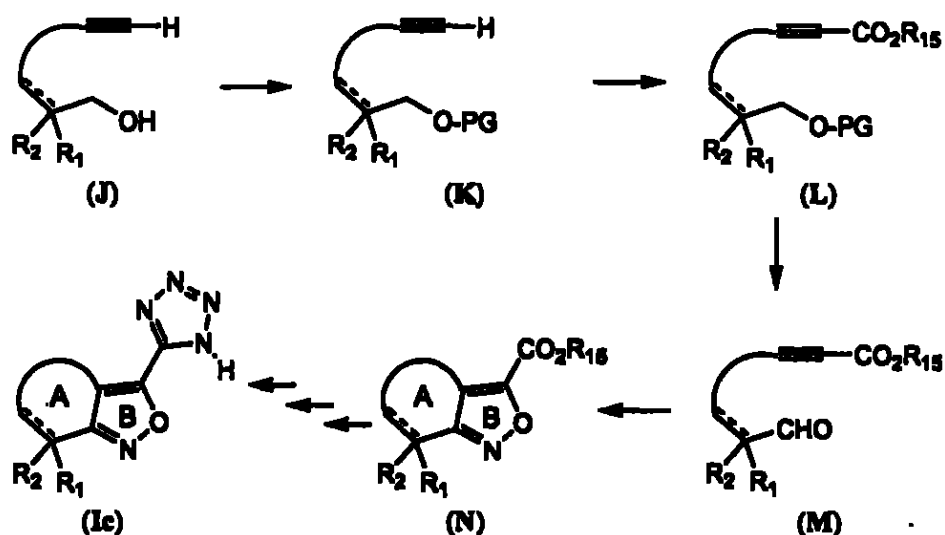
cetoéster (B) se hace reaccionar con hidrazina, se puede utilizar hidrazina ya sea protegida o desprotegida, en condiciones adecuadas para dar el éster de pirazol de Fórmula (C). Opcionalmente, el pirazol puede estar protegido, por ejemplo, con un grupo bencilo y similar. El éster se convierte en la amida de Fórmula (D) utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, el tratamiento con amoníaco en un solvente polar a temperatura desde temperatura ambiente al punto de ebullición del el solvente. La amida (D) se hace reaccionar con un reactivo deshidratante, tal como oxiclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, clورو de tionilo, y similares, ya sea puro o en presencia de un solvente no prótico, tal como acetonitrilo, DMF, y similares, para dar el nitrilo (E). El nitrilo (E) se hace reaccionar con una azida (es decir, N_3) o equivalente de azida, tal como, azida de sodio, azida de potasio, azida de trimetilsililo (es decir, $(CH_3)_3SiN_3$), y similares para dar tetrazol de Fórmula (Ia). En algunos casos, puede ser beneficioso incluir la presencia de un ácido Lewis, por ejemplo, $AlCl_3$, $ZnBr_2$, y similares, en un solvente adecuado, tal como DMF y similares.

Un método que puede utilizarse para preparar compuestos de Fórmula (I) en la cual X es un oxígeno del anillo (es decir, el Anillo B es un isoxazol) utiliza intermediarios derivados del alcohol alquililico de Fórmula (J) según se ilustra en el Esquema de Reacción II a continuación:

Esquema II

127

124



Los compuestos de Fórmula (Ic) se pueden preparar protegiendo un alcohol alquínico de Fórmula (J) con un grupo protector adecuado, por ejemplo THP, TBDEM, y similares para dar el alquínido (K). El alquínido (K) se convierte en un éster alquínico de Fórmula L (donde R_{15} es alquilo C_{1-8}) por tratamiento con una base fuerte seguido de la reacción con cloroformato de C_{1-8} . Una base fuerte adecuada es un alquil-litio, por ejemplo pero sin limitación, *n*-butil litio, *t*-butil litio y similares. El intermediario (L) posteriormente se desprotege utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, el grupo THP se puede eliminar típicamente mediante el tratamiento con un ácido (por ejemplo PTSA) y el grupo TBDEM puede eliminarse típicamente por tratamiento con un fluoruro de tetraalquilamonio. El alcohol resultante se oxida al aldehído (M) utilizando cualquier variedad de métodos, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin (es decir, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1*H*)-ona), Oxidación de Swern, oxidación de Corey con NCS o cualquier método adecuado según lo describe Hudlicky, M. en *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186 (1990). El aldehído (M) se trata con hidroxilamina en presencia de una base, seguido de NCS y Base para dar el alquil éster de isoxazol (N). El isoxazol (N) se puede convertir en compuestos de Fórmula (Ic) de una manera sustancialmente similar a la descrita anteriormente en

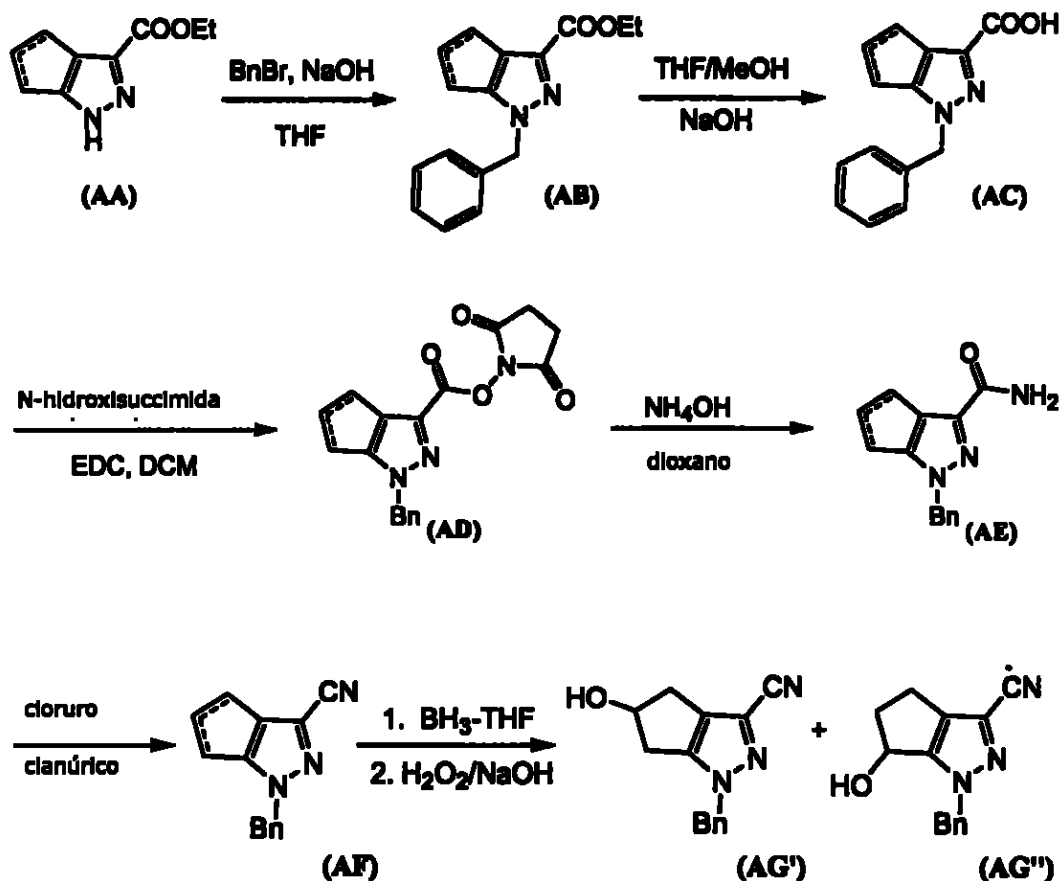
125

725

el Esquema de Reacción I, (es decir, $-\text{CO}_2\text{-alquilo } \text{C}_{1-8} \rightarrow -\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{C}\equiv\text{N} \rightarrow$ -tetrazol).

Un método que puede utilizarse para preparar ciertos compuestos de Fórmula (I) utiliza el intermediario (AJ) según se ilustra en los Esquemas de Reacción III y IV a continuación:

Esquema III



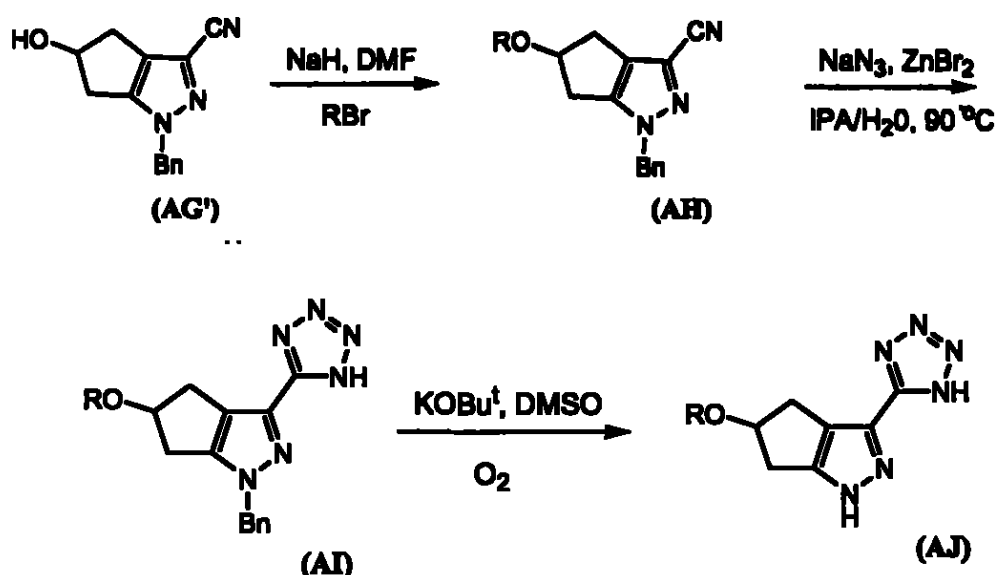
Los compuestos de la estructura (AJ) (donde R es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , y alquinilo C_{2-4}) se pueden preparar mediante el tratamiento del pirazol insaturado (AA) con bromuro de bencilo en un solvente adecuado como THF en presencia de NaOH como base para dar el N-bencil pirazol (AB). El pirazol (AB) puede saponificarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en una mezcla de

129

solventes tal como THF/MeOH. El ácido (AC) se acopla con *N*-hidroxi succinimida utilizando un reactivo de acoplamiento tal como EDC. El éster (AD) se convierte en la amida (AE) por tratamiento con solución concentrada de NH_4OH en un solvente tal como 1,4-dioxano. La amida (AE) se puede hacer reaccionar con un reactivo deshidratante tal como cloruro cianúrico, anhídrido trifluoroacético, cloruro de tionilo y similar, en presencia de un solvente aprótico tal como DMF para dar el nitrilo (AF). El nitrilo (AF) se trata con un exceso de solución de borano-THF en un solvente como THF a baja temperatura, seguido de oxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de hidróxido de sodio para dar una mezcla de alcoholes 1:1 que se muestra como (AG') y (AG'').

Utilizando ya sea el alcohol (AG') o el alcohol (AG'') se puede preparar una variedad de éteres. Una síntesis representativa se muestra en el Esquema de reacción IV utilizando el alcohol (AG'). Se entiende que un esquema de síntesis similar se puede utilizar partiendo del alcohol (AG'').

Esquema IV

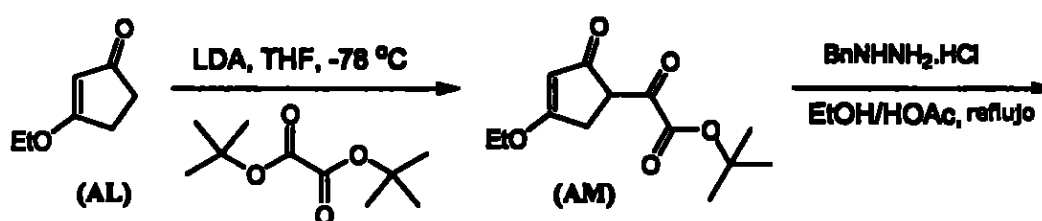


Los compuestos de estructura (AH) se pueden preparar tratando el alcohol intermediario (AG') con un exceso de haluro de alquilo en presencia de una base

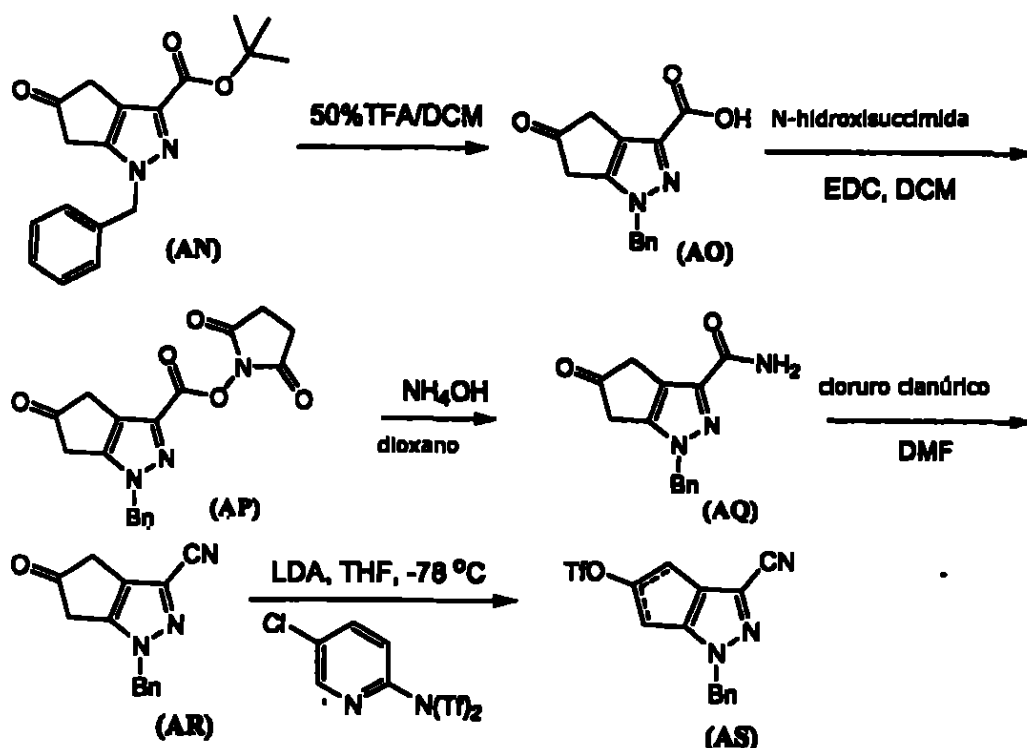
tal como hidruro de sodio en un solvente aprótico tal como DMF. El nitrilo (AH) se hace reaccionar con una azida tal como azida de sodio, en presencia de un ácido de Lewis tal como bromuro de cinc, para dar el tetrazol de estructura (AI). Los compuestos finales se pueden preparar por eliminación del grupo protector bencilo en condiciones oxidantes en un solvente como DMSO utilizando una base tal como t-butoxido de potasio y oxígeno gaseoso.

Un método que puede utilizarse para preparar ciertos compuestos de Fórmula (I) utiliza el intermediario (AS) según se ilustra en el Esquema de reacción V a continuación:

Esquema V



134

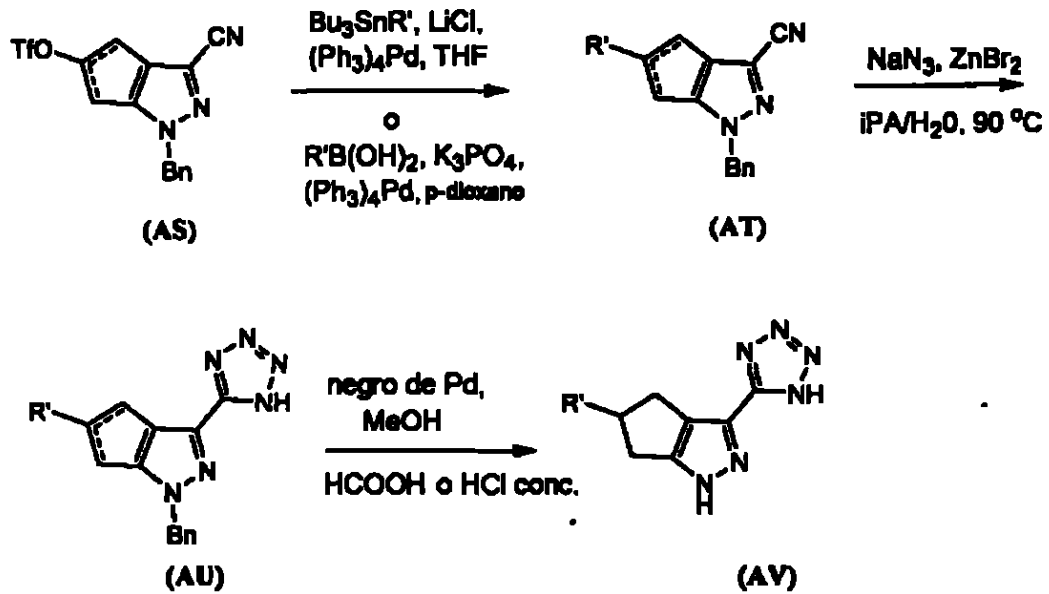


Los compuestos de estructura (AV) se pueden preparar a partir de 3-etoxi-ciclopentenona por tratamiento con un dialquiloalato tal como di-ter-butil oxalato o dietiloxalato en presencia de una base no nucleófila tal como LDA o LHMDS en un solvente tal como THF para dar el ceto-éster (AM). El ceto-éster (AM) se hace reaccionar con bencilhidrazina a reflujo en un solvente polar, tal como etanol o metanol que contiene ácido acético glacial para dar el pirazol (AN). Alternativamente, el ceto-éster (AM) se puede hacer reaccionar con hidrazina, seguido de alquilación del pirazol con bromuro de bencilo utilizando carbonato de cesio como base en un solvente aprótico tal como DMF. El pirazol éster (AN) se puede convertir en el nitrilo (AR) utilizando una secuencia de pasos similar a la descrita para (AG'). La cetona (AR) se convierte en el triflato de vinilo (AS) utilizando el reactivo de Commins en presencia de LDA en un solvente tal como THF.

129

Al utilizar el compuesto (AS), se puede introducir una variedad de sustituyentes (donde R' es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₄) en C-5 como se muestra en el Esquema de reacción VI.

Esquema VI



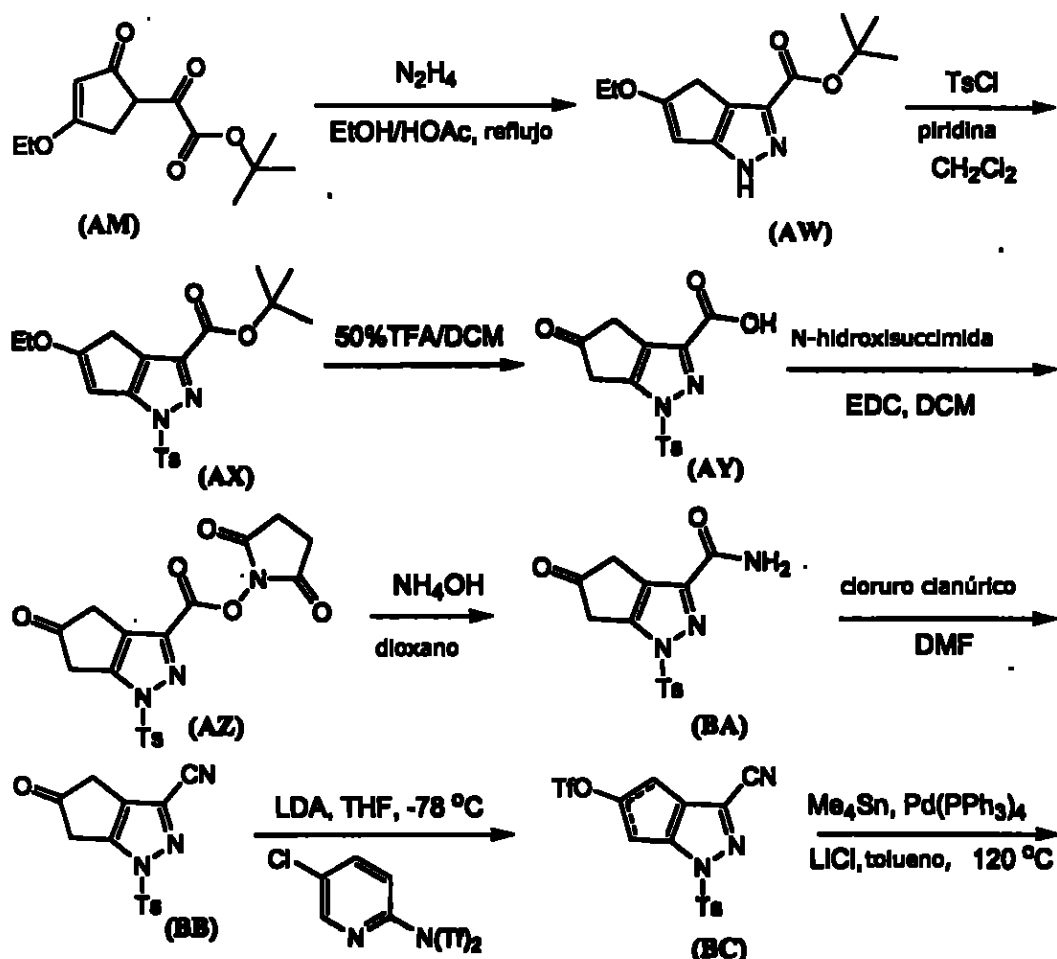
El triflato (AS) se puede hacer reaccionar con un reactivo de estannano adecuado en presencia de una base tal como cloruro de litio y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) tal como en un solvente adecuado tal como THF o tolueno. Alternativamente, el triflato (AS) se puede hacer reaccionar con un ácido alquenil borónico adecuado en presencia de una base tal como fosfato de potasio y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. El nitrilo (AT) se hace reaccionar con una azida tal como azida de sodio, en presencia de un ácido de Lewis tal como bromuro de cinc, para dar el tetrazol de estructura (AU). Los compuestos finales se preparan mediante la eliminación del grupo protector bencilo que puede llevarse a cabo en condiciones reductoras utilizando negro de paladio en un solvente polar tal metanol o etanol y un ácido tal como ácido fórmico o ácido clorhídrico concentrado.

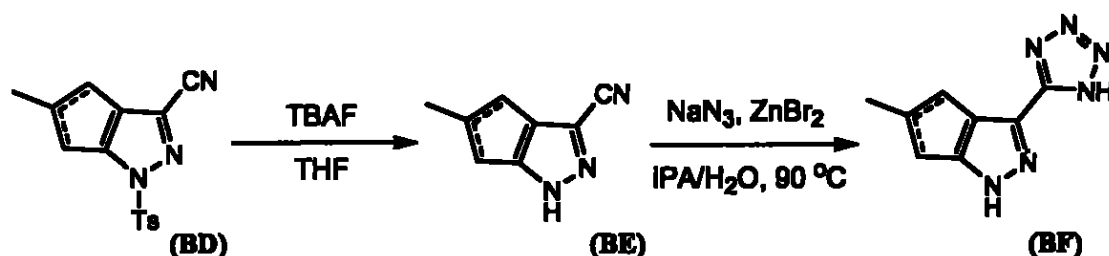
133

Alternativamente, el alcohol (AG') puede fluorarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como DAST [trifluoruro(dietilamino)azufre], para dar un fluoro-compuesto que puede transformarse en su tetrazol derivado y desprotegerse utilizando métodos descriptos en la presente.

Un método que puede utilizarse para preparar ciertos compuestos de Fórmula (I) se ilustra en el Esquema de reacción VII a continuación:

Esquema VII





Un compuesto de estructura (BF) se puede preparar a partir del ceto-éster (AM) haciéndolo reaccionar con hidrato de hidrazina en un solvente polar tal como etanol que contiene ácido acético glacial para dar el pirazol (AW). El pirazol (AW) se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de p-toluensulfonilo en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base tal como piridina para dar el derivado N-sulfonilado (AX). El pirazol-éster (AX) puede desprotegerse en condiciones ácidas utilizando un ácido tal como TFA en CH_2Cl_2 para formar (AY). El ácido pirazólico (AY) se puede convertir en el nitrilo (BB) utilizando una secuencia de pasos similar a la descrita para (AG'). La cetona (BB) se puede convertir en el triflato de vinilo (BC) utilizando reactivo de Commins en presencia de una base tal como LDA en un solvente tal como THF.

El triflato (BC) se puede acoplar con tetrametilestaño en presencia de una base tal como cloruro de litio y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un solvente adecuado tal como THF o tolueno. El grupo p-toluensulfonilo se puede eliminar haciéndolo reaccionar con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente tal como THF para dar el pirazol (BE). El compuesto final se prepara haciendo reaccionar el nitrilo (BE) con una azida tal como azida de sodio, en presencia de un ácido de Lewis tal como bromuro de cinc, para dar el tetrazol (BF).

Las diversas transformaciones de grupos orgánicos y de grupos protectores utilizadas en la presente se pueden llevar a cabo mediante una cantidad de procedimientos diferentes a los descritos anteriormente. Referencias para otros procedimientos de síntesis que se pueden utilizar para la preparación

de intermediarios o compuestos revelados en la presente se puede hallar en, por ejemplo, Smith, M. B.; y March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5ta. Edición, Wiley-Interscience (2001); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, 2da. Edición, VCH Publishers, Inc. (1999), o Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. Edición, John Wiley & Sons, (1999), las cuales se incorporan a la presente en su totalidad..

Los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales, y por lo tanto existir como enantiómeros y diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende a todos estos enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas descritas en la presente, *supra*, representan todos los isómeros individuales y sus mezclas, a menos que se establezca o se demuestre lo contrario.

Las mezclas racémicas pueden resolverse en los enantiómeros ópticos puros mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sales diastereómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el amino compuesto ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los enantiómeros ópticos puros se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa o soporte quiral. Ciertos compuestos racémicos de la presente invención se pueden resolver, de este modo, en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de sales de d- o l- (tartratos, mandelatos, o alcanforsulfonato), por ejemplo. Los compuestos de la presente invención además se pueden resolver mediante la formación de amidas o ésteres diastereómeros por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido carboxílico activado ópticamente activo tal como el derivado de la (+) o (-) fenilalanina, (+) o (-) fenilglicina, ácido (+) o (-) canfánico o por formación de carbamatos diastereómeros

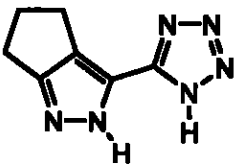
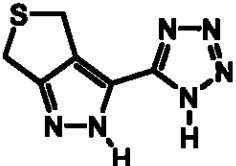
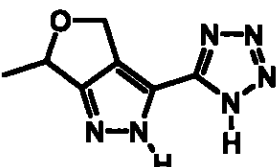
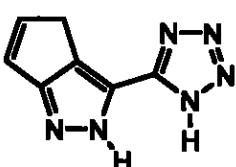
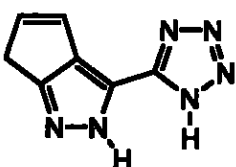
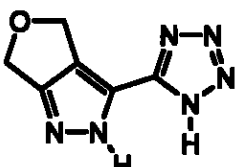
por reacción de los compuestos de la presente invención con un cloroformiato ópticamente activo o similar posteriormente hidrolizado.

Se pueden utilizar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos conocidos por los expertos en la técnica y serán evidentes para el técnico promedio en la técnica. Tales métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet, y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, New York (1981).

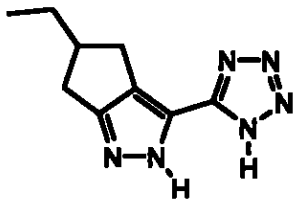
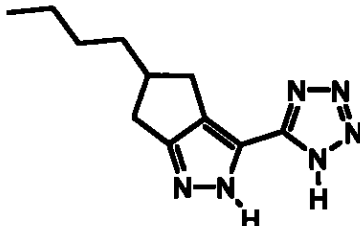
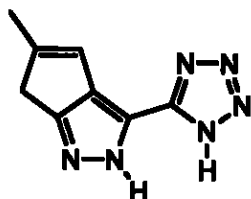
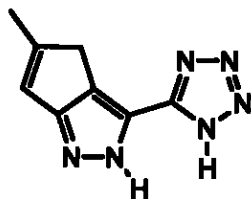
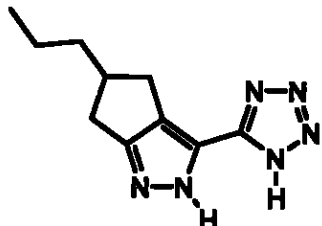
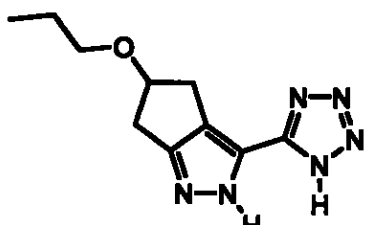
Se entiende que la química descrita en la presente es representativa y no es de ninguna manera limitante.

Ejemplos representativos del compuesto de Fórmula (I) se muestran a continuación en la TABLA A.

TABLA A

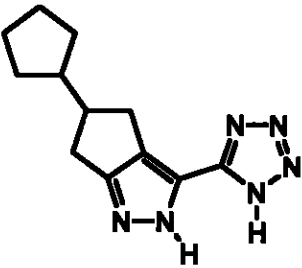
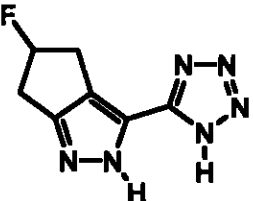
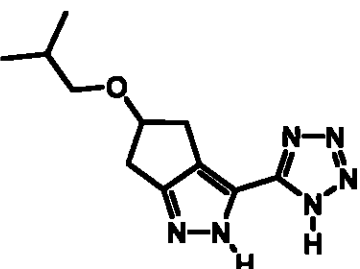
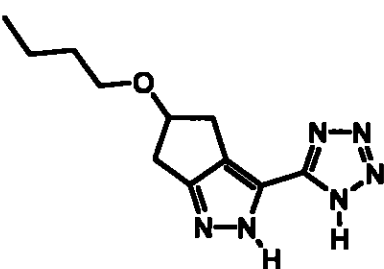
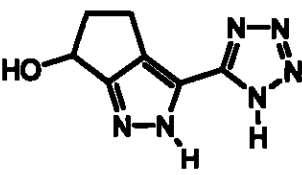
Comp #	Estructura	Denominación Química
1		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol
2		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol
3		6-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol
4		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol
5		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol
6		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol

135

Comp #	Estructura	Denominación Química
7		5-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol
8		5-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol
9		5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6- dihidro-ciclopentapirazol
10		5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4- dihidro-ciclopentapirazol
11		5-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol
12		5-propoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol

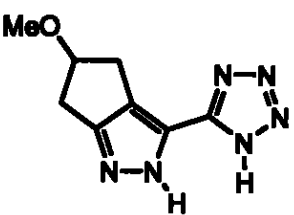
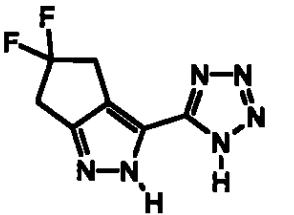
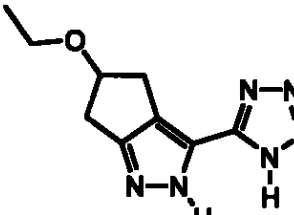
139

136

Comp #	Estructura	Denominación Química
13		5-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol
14		5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol
15		5-isobutoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol
16		5-butoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol
17		3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-6-ol

140

137

Comp #	Estructura	Denominación Química
18		5-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol
19		5,5-difluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol
20		5-etoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)- 2,4,5,6-tetrahidro- ciclopentapirazol

Métodos y Usos

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la producción de ácidos grasos libres. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la producción de ácidos grasos libres mientras den por resultado efectos colaterales menores o en algunos casos sin efectos colaterales de flushing medibles, tales efectos están normalmente asociados con la administración de niacina. Los compuestos de la presente invención típicamente no causan vasodilatación en dosis tan elevadas como aproximadamente 300 mpk medidas utilizando los métodos conocidos en la técnica, tal como el método que se expone en el Ejemplo 7.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención no causan esencialmente flushing medible en un individuo en comparación con una

141

dosis de niacina eficaz esencialmente igual. En otras realizaciones los compuestos de la presente invención causan menos de aproximadamente 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, o 1% de flushing medible en un individuo en comparación con una dosis de niacina eficaz esencialmente igual.

Los compuestos de la presente invención pueden modular la actividad del receptor RUP25. El término "modular" se refiere a la capacidad de incrementar o disminuir la actividad del receptor. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para modular un receptor RUP25 poniendo en contacto el receptor con cualquiera de uno o más de los compuestos según se describe en la presente. Aun en otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos del método para modular un receptor RUP25 para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo que necesita tal modulación que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención aumentan la actividad del receptor RUP25. En otras realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas del receptor RUP25. El término "agonista", tal como se utiliza en la presente, se refiere a agentes que pueden estimular la actividad del receptor (es decir, activar), como el receptor RUP25. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son agonistas parciales del receptor RUP25.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo que comprende la administración a un individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para elevar las HDL en un individuo que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia donde dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, apoplejía, Síndrome X, enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia donde dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para el tratamiento de aterosclerosis del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

148

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para su uso en un método para elevar las HDL del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a usos de los compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a usos de los compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo seleccionado del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la Insulina, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, apoplejía, Síndrome X, enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a usos de los compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a usos de los compuestos de Fórmula (I), según se describe en la presente, para la fabricación de un medicamento para su uso para elevar las HDL en un individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la Insulina, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, apoplejía, Síndrome X, enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia, aterosclerosis,

144

141

enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es aterosclerosis. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es enfermedad cardíaca coronaria. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es resistencia a la insulina. En algunas realizaciones el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo 2.

En algunas realizaciones relacionadas con los métodos de la presente invención, el individuo es un mamífero. En otras realizaciones, el mamífero es un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar o combinar un compuesto de Fórmula (I), según se describe en la presente, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Composiciones de la presente invención

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos reveladas en la presente y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método adecuado, típicamente mezclando de manera uniforme el o los compuestos activos con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si fuera necesario, formar la mezcla resultante en una forma deseada.

115

142

Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, rellenos, agentes humectantes aceptables, lubricantes para comprimidos, y desintegrantes se pueden utilizar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones oleosas o acuosas, y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en la forma de polvo seco que puede ser reconstituido con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Se pueden agregar a las preparaciones líquidas aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, y saborizantes y colorantes. Se pueden preparar formas de dosificación parenteral disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y filtrar esterilizando la solución antes de rellenar y sellar un frasco o ampolla apropiado. Estos son sólo unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención puede ser formulado en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Vehículos adecuados aceptables para uso farmacéutico, fuera de los mencionados en la presente, son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ma. Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., et al.).

Aunque es posible que un compuesto para uso en el tratamiento de la presente invención se administre, en un uso alternativo, como compuesto químico puro o bruto, es preferible, sin embargo, presentar el compuesto o "ingrediente activo" como una formulación o composición farmacéutica que además comprende un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo

AB

LU3

aceptable para uso farmacéutico en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

La invención provee formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o su sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico junto con uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico para las mismas. El/los vehículo(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente dañino para el receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica, (incluyendo bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación, insuflación o por medio de parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada presentando el fármaco para absorción de manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de respaldo impermeable, un adhesivo único sensible a la presión y una capa protectora removible con una cobertura de liberación. Un experto en la técnica entenderá y apreciará las técnicas apropiadas para la fabricación de un parche transdérmico eficaz deseado en base a las necesidades del artífice.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, de este modo pueden ser colocados en la forma de formulaciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación

A47

unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo en proporción con el rango de dosificación diaria a ser empleado.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en la forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son las cápsulas, los comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz, o almidón de papa; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetil-celulosa sódica; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo además se puede administrar por inyección como una composición en donde, por ejemplo, una solución salina, dextrosa o agua se pueden utilizar como vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención o un solvato o su derivado funcional fisiológicamente se pueden utilizar como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como agonistas del receptor RUP25. Por el término "ingrediente activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significa un componente de una composición farmacéutica que provee el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" que sería reconocido en general como que no provee beneficio farmacéutico alguno.

La dosis, cuando se utilizan los compuestos de la presente invención, puede variar dentro de amplios límites, y como es habitual y conocido para el médico, debe

adaptarse a las condiciones individuales de cada caso en particular. Depende, por ejemplo de la naturaleza y severidad de la enfermedad a ser tratada, de la condición del paciente, del compuesto empleado o si se está tratando una enfermedad crónica o aguda o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, 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. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se considera que son necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según lo considere apropiado el médico del paciente o el cuidador de la salud puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo las dosis descritas en la presente. La cantidad de ingrediente activo, o una sal activa o su derivado, requerido para uso en el tratamiento variará no sólo con la sal en particular seleccionada sino además con la vía de administración, la naturaleza de la enfermedad a ser tratada y la edad y condición del paciente y finalmente será a criterio del médico o profesional actuante. En general, un experto en la técnica entiende de qué manera extrapolar los datos obtenidos en un sistema modelo a otro, por ejemplo, un modelo animal a un ser humano. Típicamente, los modelos animales incluyen, pero sin limitación, los modelos de diabetes en roedores según se describe en el Ejemplo 1, *infra*; el modelo de aterosclerosis en ratón según se describe en el Ejemplo 2, *infra*; o el modelo de aterosclerosis en animal in vivo según se describe en el Ejemplo 5, *infra*. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse meramente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero,

126

preferentemente un ser humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en diferencias de peso, sino que incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición clínica del paciente, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto en particular empleado, si se utiliza un sistema de administración de fármaco, si el estado de la enfermedad que se trata es agudo o crónico o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de Fórmula (I) y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una condición de la enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, tales como los citados anteriormente. De este modo, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un experto en la técnica reconocerá esa dosificación y régimen de dosificación fuera de los rangos típicos que pueden ser ensayados y, si fuera necesario, utilizados en los métodos de esta invención.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis misma además puede dividirse, por ejemplo, en una cantidad de administraciones espaciadas discretamente. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando cantidades relativamente grandes se administran según se considere apropiado, en varias, por ejemplo, 2, 3 o 4 partes de administración. Si se considera apropiado, dependiendo del comportamiento del individuo, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria indicada.

150

147

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, ya sea 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, los vehículos aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. 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 además pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido el cual está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactada al tamaño y forma deseada.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades en porcentaje variado del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un entendido conocería cuando son necesarias cantidades fuera de este rango. 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 de fusión, manteca cacao, y similares. El término "preparación" incluye la formación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que

151

provee una cápsula en la cual el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado de un vehículo, el cual está de este modo asociado con él. De manera similar, se incluyen los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden utilizar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca cacao, primero se funde y el componente activo se dispersa en forma homogénea en la misma, por agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo tantos vehículos apropiados como los conocidos en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilen glicol-agua. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril además puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para uso parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y el solventes aceptables que se pueden emplear se hallan el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como el solvente o medio de suspensión. A este fin se puede emplear cualquier

129

aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los aceites grasos tales como el ácido oleico encuentra su uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención además se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección por bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-rellenadas, infusión de pequeño volumen o en envases multi-dosis con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución, para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, conservantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden fabricar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

Además se incluyen preparaciones en forma sólida que se convierten, brevemente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, buffers, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

158

Para administración tópica a la epidermis los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Los ungüentos y cremas, por ejemplo se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general además contendrán uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que contienen el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues que contienen el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proveer en forma simple ó de múltiples dosis. En el caso del gotero o pipeta, esto puede realizarlo el paciente administrando un volumen apropiado predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, esto puede lograrse por ejemplo por medio de un bomba atomizadora con medición.

La administración al tracto respiratorio además se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se provee en un envase presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos de Fórmula (I) o composiciones farmacéuticas que los contienen se administran en la forma de aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un spray, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador medido o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para administración de los compuestos de Fórmula (I) en

forma de aerosol se pueden preparar por procesos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos de Fórmula (I) en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas utilizando aditivos habituales, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, intensificadores de absorción para incrementar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si fuera apropiado, propelentes habituales, por ejemplo se incluye el dióxido de carbono, CFC's, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol puede contener además en forma conveniente un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar por la provisión de una válvula de medición.

En las formulaciones para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 10 micrones o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desea, se pueden emplear formulaciones adaptadas para dar liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proveer en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria en cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina, o envases en blister a partir del cual se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran preferentemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias

que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en frascos o ampollas. Además la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla misma, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estos en forma de envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en "pro-fármacos." El término "pro-fármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran a un individuo estos grupos se someten a una biotransformación para dar el compuesto progenitor. De este modo los pro-fármacos pueden ser vistos como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no-tóxicos especializados utilizados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En general, el "pro-fármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Una completa disertación se provee en T. Higuchi & V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

Terapia de combinación:

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agente farmacéutico activo único (es decir, mono-terapia), éstos además se pueden utilizar en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir terapia de combinación), tales como para el tratamiento de las enfermedades/afecciones/trastornos descritos en la presente. Por lo tanto, otro aspecto de la presente

153

invención incluye métodos de tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo que comprende la administración a un individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales según se describen en la presente.

Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, antagonistas del receptor cannabinoide 1 [por ejemplo, SR141716: *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona de concentración de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptinas, agonistas de los receptores de leptinas, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas (tal como tetrahidrolipstatina, es decir Orlistat), agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o su análogo, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión de urocortina, agonistas del receptor del péptido-1 del tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor U de neuromedina, agentes anorécticos noradrenérgicos

157

(por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropion).

Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes mencionados *infra*, son bien conocidos, o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente revelación, para un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, los agentes anti-obesidad se seleccionan del grupo integrado por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y pseudoefedrina. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran juntamente con ejercicio físico y/o una dieta razonable.

Se entiende 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 está limitado a los mencionados anteriormente, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de sobrepeso e individuos obesos.

Otros agentes farmacéuticos adecuados, además de los agentes anti-obesidad, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes útiles en el tratamiento de trastornos concomitantes. El tratamiento de tales trastornos incluyen el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en la técnica que pertenecen a las clases de fármacos se refieren a, pero sin limitación, los siguientes: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas del receptor- γ activado por proliferadores peroxisomales (es decir, PPAR- γ), insulina, análogos de la insulina, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos para disminuir el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes del ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de adenosin

155

difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y adiponectina. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un compuesto de la presente se puede utilizar en combinación con un agente o agentes farmacéuticos que pertenecen a una o más de las clases de fármacos mencionados en la presente.

Se entiende que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no está limitado a los mencionados en la presente, *supra* o *infra*, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que se unen a los trastornos relacionados con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección según se describe en la presente que comprende la administración a un individuo que necesita tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo integrado por: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas del receptor- γ activado por proliferadores peroxisomales (es decir, PPAR- γ), insulina, análogos de la insulina, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos para disminuir el colesterol (por ejemplo fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes del ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y adiponectina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además

159

15b

comprende uno o más agentes seleccionados del grupo integrado por inhibidor de la α -glucosidasa, inhibidor de la aldosa reductasa, biguanida, Inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la síntesis del escualeno, fibrato, Intensificador del catabolismo de las LDL, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, intensificador de la secreción de insulina y tiazolidindiona.

Un aspecto de la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), según se describe en la presente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes seleccionados del grupo integrado por, por ejemplo, inhibidor de la α -glucosidasa, inhibidor de la aldosa reductasa, biguanida, Inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la síntesis del escualeno, fibrato, Intensificador del catabolismo de las LDL, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, intensificador de la secreción de insulina y tiazolidindiona.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la α -glucosidasa. Los inhibidores de la α -glucosidasa pertenecen a la clase de fármacos que inhiben competitivamente enzimas digestivas tales como α -amilasa, maltasa, α -dextrinasa, sucrasa, etc., en el páncreas o en el intestino delgado. La inhibición reversible de los inhibidores de la α -glucosidasa retarda, disminuye o reduce de algún modo los niveles de glucosa en sangre demorando la digestión de almidón y azúcares. Algunos ejemplos representativos de los inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbose, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), miglitol, e inhibidores de la α -glucosidasa conocidos en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas transmitiendo señales de la secreción de insulina mediante receptores

A6D

157

de SU en las membranas celulares. Ejemplos de las sulfonilureas incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen las meglitinidas. Las meglitinidas son derivados del ácido benzoico y representan una nueva clase de secretagogos de la insulina. Estos agentes apuntan a la hiperglicemia posprandial y muestran eficacia comparable a las sulfonilureas en la reducción de HbA_{1c}. Ejemplos de meglitinidas incluyen repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen las biguanidas. Las biguanidas representan una clase de fármacos que estimulan la glucólisis anaeróbica, aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de glucosa del intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática, e inhiben la oxidación de los ácidos grasos. Ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina, y biguanidas conocidas en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la α -glucosidasa. Los inhibidores de la α -glucosidasa inhiben competitivamente enzimas digestivas tales como α -amilasa, maltasa, α -dextrinasa, sucrasa, etc. en el páncreas y/o el intestino delgado. La inhibición reversible de los inhibidores de la α -glucosidasa retardan, disminuyen o de otro modo reducen los niveles de glucosa en sangre demorando la digestión del almidón y los azúcares. Ejemplos de inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), miglitol, e inhibidores de la α -glucosidasa conocidos en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor- γ activado por

161

- proliferadores peroximales (es decir, PPAR- γ). Los agonistas del receptor- γ activado por proliferadores peroximales representan una clase de compuestos que activa al receptor de PPAR- γ nuclear y por lo tanto regula la transcripción de genes que responden a la insulina involucrados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa. Los agentes en la clase además facilitan la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Ejemplos de agonistas de PPAR- γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas de PPAR- γ conocidos en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son agentes también denominados compuestos de estatina que pertenecen a una clase de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en sangre inhibiendo la hidroximetilglutail CoA (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol. Las estatinas disminuyen las concentraciones de LDL en suero regulando por aumento la actividad de los receptores de las LDL y son responsables de la depuración de las LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de compuestos de estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, pitavastatina, "superestatina" de BMS e Inhibidores de la HMG-CoA reductasa conocidos en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina pertenece a la clase de fármacos que disminuyen parcialmente los niveles de glucosa en sangre como así también disminuyen la presión sanguínea inhibiendo las enzimas convertidoras de la angiotensina. Ejemplos de inhibidores de

la enzima convertidora de la angiotensinas incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina conocidos en la técnica.

Agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse junto con compuestos de la presente invención incluyen los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Antagonistas del receptor de la angiotensina II apuntan al receptor de la angiotensina II subtipo 1 (es decir, AT1) y demuestra un efecto beneficioso sobre la hipertensión. 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 la técnica.

Otros tratamientos para una o más de las enfermedades mencionadas en la presente incluyen el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en la técnica que pertenecen a las clases de fármacos que se refieren a, pero sin limitación, los siguientes: agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de la insulina (por ejemplo agonistas de GLP-1; .exendin-4; insulintropina (NN2211); inhibidores de dipeptil peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728), inhibidores de la acetiltransferasa colesterol acil-CoA (por ejemplo Ezetimibe, efflumibe, y compuestos similares), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo ezetimibe, pamaqueside y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol (por ejemplo CP-529414, JTT-705, CETi-1, torcetrapib 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 del ácido biliar (por ejemplo GT103-279 y compuestos similares) e inhibidores de la escualeno sintasa.

160

Los inhibidores de la síntesis del escualeno pertenecen a una clase de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en sangre inhibiendo la síntesis del escualeno. Ejemplos de inhibidores de la síntesis del escualeno incluyen ácido (S)- α -[Bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi]metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenbutansulfónico, sal monopotásica (BEM-188494) e inhibidores de la síntesis del escualeno conocidos en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, la combinación puede utilizarse mezclando los componentes activos respectivos todos juntos o independientemente con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, excipiente, aglutinante, diluyente, etc., según se describe en la presente anteriormente, y administrando la mezcla o mezclas ya sea por vía oral o no-oral en forma de una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (I) se administran como terapia de combinación con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas administradas al mismo tiempo o en diferentes momentos, los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

De acuerdo con la presente invención, la combinación de un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico se puede preparar mezclando los componentes activos respectivos todos juntos o independientemente con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, excipiente, aglutinante, diluyente, etc., según se describe en la presente anteriormente, y administrando la mezcla o mezclas ya sea por vía oral o no-oral en forma de una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (I) se administran como terapia de combinación con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas administradas al mismo tiempo o en diferentes momentos, los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

16A

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro objetivo de la presente invención se refiere a compuestos radio-marcados de Fórmula (I) que son útiles no sólo en radioimágenes sino además en ensayos, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar el RUP25 en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligandos de RUP25 por inhibición de la unión de un compuesto radio-marcado. Es otro objetivo de esta invención incluir nuevos ensayos de RUP25 que comprenden tales compuestos radio-marcados.

La presente invención abarca compuestos radio-marcados de Fórmula (I) y cualquier subgénero en la presente, tal como pero sin limitación, Fórmulas (Ia) a (Iz); y (IIa) a (IIId). Los compuestos "marcados isotópicamente" o "radio-marcados" son aquellos que son idénticos a los compuestos revelados en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o una cantidad de masa diferente de la masa atómica o cantidad de masa típicamente hallada en la naturaleza (es decir que se producen naturalmente). Radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ^2H (también representado como D por deuterio), ^3H (también representado como T por 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 radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radio-marcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para la marcación del RUP25 *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S en general serán más útiles. Para aplicaciones de radioimágenes, en general ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radio-marcado" o "compuesto marcado" es un compuesto de Fórmula (I) que ha incorporado al menos un radionúclido; en

algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo integrado por ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o de compuesto. En algunas realizaciones el radionúclido ^3H y/o los isótopos ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede aportar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica superior (por ejemplo aumento del promedio de vida in vivo o requerimientos de dosificación reducidos) y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, siguiendo procedimientos análogos a los revelados en los Esquemas *supra* y Ejemplos *infra*, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo marcado no-isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se mencionan *infra*. Más aun, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo que se produce más comúnmente de tales átomos o el isótopo no radioactivo o radioisótopo más escaso.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos a los compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas blanco, y son los siguientes:

A. Reducción Catalítica con Tritio Gaseoso – Este procedimiento normalmente da productos con elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [^3H] – Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehidos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro de aluminio y litio [^3H] – Este procedimiento ofrece productos a actividades específicas casi teóricas. Además requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcación por Exposición a Tritio Gaseoso – Este procedimiento involucra exponer precursores que contengan protones intercambiables al tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado.

E. N-metilación utilizando yoduro de metilo [^3H] – Este procedimiento usualmente se emplea para preparar productos de O-metilo o N-metilo (^3H) tratando los precursores apropiados con yoduro de metilo de actividad específica elevada (^3H). Este método en general permite actividad específica más elevada; tal como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas blanco incluyen:

A. Reacción de Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma un aril o heteroaril amina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en un compuesto marcado ^{125}I utilizando Na^{125}I . Zhu, D.-G. y colaboradores informaron un procedimiento de este tipo en *J. Org. Chem.* 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I yodación de fenoles – Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol según lo informado por Collier, T. L. y colaboradores en *J. Marcado Compd Radiopharm.* 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I – En general este método es un proceso de dos pasos. El primer paso es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo al intermediario tri-alquilestafío correspondiente utilizando por ejemplo, una reacción catalizada de Pd [es decir $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un tri-alquilestafiohaluro o hexaalquildiestafío

heteroarilo litio, en presencia de un haluro de tri-alquilestao o hexaalquildiestao [por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Bas, M.-D. y colaboradores informaron un procedimiento representativo en *J. labeled Compd Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto de RUP25 radio-marcado de Fórmula (I) se puede utilizar en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto sintetizado o identificado (es decir un compuesto de ensayo) se puede evaluar por su capacidad de reducir la unión del "compuesto radio-marcado de Fórmula (I)" al receptor RUP25. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de ensayo de competir con el "compuesto radio-marcado de Fórmula (I)" para la unión al receptor RUP25 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor RUP25. En una realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 500 μM , en otra realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 μM , aun en otra realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 10 μM , aun en otra realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 1 μM , y aun en otra realización el inhibidor marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 μM .

Otros usos de los receptores y métodos revelados serán evidentes para los expertos en la técnica en base a, entre otros, una revisión de esta revelación.

Como será reconocido, los pasos de los métodos de la presente invención no necesitan llevarse a cabo una cantidad particular de veces o en cualquier secuencia en particular. Objetivos, ventajas y nuevas características adicionales de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica al examinar los siguientes ejemplos de los mismos, los cuales serán ilustrativos y no serán limitantes.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proveen con fines ilustrativos y no como un medio de limitación. Un experto en la técnica podrá diseñar ensayos y métodos equivalentes en base a la descripción en la presente, los cuales formarán parte de la presente invención.

Ejemplo 1

MODELOS DE DIABETES EN ROEDORES

Se han desarrollado modelos de roedor de diabetes tipo 2 asociados con la obesidad y la resistencia a la insulina. Modelos genéticos tales como db/db y ob/ob [Ver Diabetes (1982) 31:1-6] en ratones y fa/fa en ratas Zucker se han desarrollado para entender la fisiopatología de la enfermedad y para ensayar los compuestos terapéuticos [Diabetes (1983) 32:830-838; Annu Rep Sankyo Res Lab (1994) 46:1-57]. Los animales homózigos, ratones C57 BL/KsJ-db/db desarrollados por Jackson Laboratory son obesos, hiperglucémicos, hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina [J Clin Invest (1990) 85:962-967], por lo que los heterozigotos son delgados y normoglucémicos. En el modelo db/db, los ratones desarrollan insulinopenia progresivamente con la edad, una característica comúnmente observada en los últimos estadios de la diabetes tipo 2 humana cuando los niveles de azúcar están controlados de manera insuficiente. Dado que este modelo se asemeja a la diabetes tipo 2 humana, los compuestos de la presente invención se ensayan para actividades que incluyen, pero sin limitación, disminución de la glucosa y triglicéridos en plasma. Las ratas Zucker (fa/fa) son muy obesas, hiperinsulinémicas, y resistentes a la insulina [Coleman, Diabetes (1982) 31:1; E Shafir en Diabetes Mellitus, H Rifkin y D Porte, Jr, Eds [Elsevier Science Publishing Co, New York, ed. 4, (1990), páginas. 299-340]], y la mutación fa/fa puede ser el equivalente en ratas de la mutación db murina [Friedman et al, Cell (1992) 69:217-220; Truett et al, Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88:7806]. Los ratones Tubby (tub/tub) se caracterizan por

la obesidad, resistencia moderada a la insulina e hiperinsulinemia sin hiperglucemia significativa [Coleman et al, Heredity (1990) 81:424].

La presente invención abarca el uso de compuestos de la invención para reducir la resistencia a la insulina y la hiperglucemia en cualquiera de los modelos de diabetes de roedores anteriores, en humanos con diabetes tipo 2 u otros trastornos relacionados con el metabolismo preferidos o trastornos del metabolismo de lípidos descrito previamente, o en modelos basados en otros mamíferos. Se ensayarán los niveles de insulina y glucosa en plasma, como también otros factores que incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos libres y triglicéridos en plasma.

Ensayo in vivo para la actividad anti-hiperglucémica de los compuestos de la invención

Ratones diabéticos obesos alterados genéticamente (db/db) (machos, de 7-9 semanas de vida) se alojaron (7-9 ratones/jaula) en condiciones de laboratorio estándar a 22°C y 50% de humedad relativa, y se mantuvieron a dieta de alimento para roedores Purina y agua ad libitum. Antes del tratamiento, se recolectó sangre de la vena caudal de cada animal y se determinaron las concentraciones de glucosa en sangre utilizando un Sistema Monitor de Glucosa Básico One Touch (Lifescan). Se utilizaron ratones con niveles de glucosa en plasma entre 250 y 500 mg/dl. Cada grupo de tratamiento está integrado por siete ratones que están distribuidos de modo que los niveles de glucosa medio son equivalentes en cada grupo al inicio del estudio. Los ratones db/db se dosificaron mediante microbombas osmóticas, insertadas utilizando anestesia de isoflurano, para administrar compuestos de la invención, solución salina, o un compuesto irrelevante a los ratones por vía subcutánea (s.c.). En adelante se muestreó sangre de la vena caudal a intervalos y se analizaron para determinar concentraciones de glucosa en sangre. Se evaluaron las diferencias significativas entre los grupos (comparando compuestos de la invención con los tratados con solución salina) usando el ensayo t de Student.

Ejempl 2**MODELO DE ATEROSCLEROSIS EN RATÓN**

Ratones deficientes en adiponectina generados por la eliminación del gen de la adinopectina han demostrado buena predisposición para la aterosclerosis y ser resistentes a la insulina. Además los ratones son un modelo adecuado para la enfermedad isquémica cardíaca [Matsuda, M et al. J Biol Chem., Julio (2002), y las referencias citadas en la misma, cuyas revelaciones se incorporan a la presente en su totalidad].

Se alojan ratones "knockout" en adiponectina (7-9 ratones/jaula) en condiciones de laboratorio estándar a 22°C y 50% de humedad relativa. Los ratones se dosifican mediante microbombas osmóticas, insertadas utilizando anestesia de isoflurano, para administrar compuestos de la invención, solución salina, o un compuesto irrelevante a los ratones por vía subcutánea (s.c.). Se determina el espesamiento neointimal y la enfermedad isquémica cardíaca para diferentes grupos de ratones sacrificados en diferentes intervalos de tiempo. Se evalúan diferencias significativas entre grupos (comparando compuestos de la invención con los tratados con solución salina) utilizando el ensayo t de Student.

Ejemplo 3**Actividad Biológica *In vitro***

Se utilizó un kit de Adenilil Ciclasa Flash Plate™ modificado (New England Nuclear; Cat. No. SMP004A) para identificación directa de los compuestos candidatos como agonistas del hRUP25 de acuerdo con el siguiente protocolo. El término hRUP25 incluye las secuencias humanas halladas en el Depósito GenBank No. NM_177551 para el nucleótido y el Depósito del GenBank No. NP 808219 para el polipéptido, y variantes alélicas que se producen en forma natural, ortólogos mamíferos, y sus mutantes recombinantes.

Se cosecharon células CHO transfectadas establemente con un vector de expresión que codifica hRUP25 y cultivadas en condición permisiva para la expresión de la superficie celular del receptor RUP25 a partir de matraces por medios no enzimáticos. Las células se lavaron en PBS y se suspendieron nuevamente en el buffer de ensayo del fabricante. Se contaron las células vivas utilizando un hemacitómetro y exclusión de azul tripano, y la concentración celular se ajustó a 2×10^5 células/ml. Se prepararon AMPc estándar y buffer de detección (que comprende 2 μ Ci de traza [^{125} I]-AMPc (100 μ l) para 11 ml de buffer de detección) y se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos candidatos identificados según se estableció anteriormente (si estaban congelados, se descongelaron a temperatura ambiente) se agregaron a sus pocillos respectivos (preferentemente pocillos de una placa de 96 pocillos) a concentraciones elevadas (3 μ l/pocillo; 12 μ M de concentración de ensayo final). A estos pocillos, se agregaron 100.000 células en 50 μ l de Buffer de ensayo y la mezcla luego se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, con una suave agitación. A continuación de la incubación, se agregó a cada pocillo 100 μ l de buffer de detección, seguido de incubación durante 2-24 horas. Las placas se contaron en un lector de placas Wallac MicroBeta™ utilizando "Prot. #31" (según las instrucciones del fabricante).

Ciertos compuestos de la invención tienen un EC_{50} en el método de células enteras de AMPc de aproximadamente 25 μ M o menos.

Ejemplo 4: Actividad Biológica In vitro

Ensayo de unión de ^{35} S-GTP γ S:

Se diluyeron membranas preparadas a partir de células (CHO)-K1 de ovario de hámster chino que expresan establemente el receptor de niacina o control del vector (7 μ g/ensayo) en buffer de ensayo (HEPES 100 mM, NaCl 100 mM y $MgCl_2$ 10 mM, pH 7,4) en placas Wallac Scintistrip y se pre-incubaron con compuestos de

ensayo diluidos en buffer de ensayo que contenía 40 μM de GDP (la [GDP] final fue 10 μM) durante ~10 minutos antes de la adición de ^{35}S -GTP γS a 0,3 nM. Para evitar la precipitación del compuesto potencial, todos los compuestos se prepararon primero en 100% de DMSO y luego se diluyeron con buffer de ensayo dando por resultado una concentración final de 3% de DMSO en el ensayo. Se dejó que proceda la unión durante una hora antes de centrifugar las placas a 4000 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente y recuento subsiguiente en un contador de centelleo TopCount. El análisis de regresión no lineal de las curvas de unión se llevó a cabo en GraphPad Prism.

Preparación de las Membranas

Materiales:

Medio de cultivo de células CHO-K1: Medio de Cultivo Celular Modificado de F-12 Kaighn con 10% de FBS, L-Glutamina 2 mM, Piruvato de sodio 1 mM y 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418

Buffer de raspado de Membranas: HEPES 20 mM
EDTA 10 mM, pH 7,4

Buffer de lavado de membrana: HEPES 20 mM
EDTA 0,1 mM, pH 7,4

Cocktail inhibidor de proteasa: P-8340, (Sigma, St. Louis, MO)

Procedimiento:

- Aspirar los medios de cultivo celulares de las placas de 15 cm^2 , enjuagar con 5 ml de PBS frío y aspirar.
- Agregar 5 ml de Buffer de raspado de membranas y células raspadas. Transferir el raspado a un tubo centrífugo de 50 ml. Agregar 50 μL del cocktail inhibidor de proteasa.
- Rotar a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4°C.

173

130

- Aspirar el sobrenadante y suspender nuevamente el pellet en 30 ml de buffer de lavado de membrana. Agregar 50 μ l de cocktail inhibidor de proteasas.
- Rotar a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4°C.
- Aspirar el sobrenadante fuera del pellet de la membrana. El pellet puede congelarse a -80°C para uso posterior o puede usarse inmediatamente.

Valoración

Materiales:

Sal de sodio de la guanosina 5'-difosfato (GDP, Sigma-Aldrich Catalog #87127)

Sal de trietilamonio de la Guanosina 5'-[^{35} S] tiotriofosfato, ([^{35} S]GTP γ S, Amersham Biosciences Catálogo #SJ1320, ~1000 Ci/mmol)

Placas de centelleo de 96 pocillos (Perkin-Elmer #1450-501)

Buffer de unión: HEPES 20 mM, pH 7,4

NaCl 100 mM

MgCl₂ 10 mM

Buffer de GDP: buffer de unión más GDP, que varía de 0,4 a 40 μ M, se prepara fresco antes del ensayo

Procedimiento:

(volumen total del ensayo = 100 μ l / pocillo)

25 μ l de buffer de GDP con o sin compuestos (GDP final 10 μ M – uso de 40 μ M de reserva)

50 μ l de membrana en buffer de unión (0,4mg proteína/ml)

25 μ l de [^{35} S]GTP γ S en buffer de unión. Esto se lleva a cabo agregando 5 μ l de reserva de [^{35} S]GTP γ S en 10ml de buffer de unión (Este buffer no tiene GDP)

- Descongelar las placas del compuesto a ser examinadas (placas hijas con 5 μ l del compuesto @ 2mM en 100% de DMSO)
- Diluir los compuestos 2 mM 1:50 con 245 μ L de buffer de GDP a 40 μ M en 2% de DMSO. Descongelar el pellet de membrana congelado sobre hielo.

174

181

- Homogenizar las membranas brevemente hasta la suspensión utilizando un POLYTRON PT3100 (sonda PT-DA 3007/2 en un marco de 7000 rpm). Determinar la concentración proteica de la membrana por el ensayo de Bradford. Diluir la membrana a una concentración proteica de 0,40 mg/ml en buffer de unión. (Nota: la concentración final del ensayo es 20 µg/pocillo).
- Agregar 25 µl de compuestos en buffer de GDP por pocillo al Scintiplate.
- Agregar 50 µl de membranas por pocillo al Scintiplate.
- Pre-incubar durante 5-10 minutos a temperatura ambiente.
- Agregar 25 µl de [³⁵S]GTPγS diluido. Incubar en un agitador (modelo Lab-Line #1314, agitar en posición 4) durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- La valoración se detiene girando las placas selladas con coberturas de placa a 2500 rpm durante 20 minutos a 22°C
- Leer en el contador de centelleo TopCount NXT – protocolo 35S.

Ciertos compuestos de la invención tienen un EC₅₀ en el ensayo de unión de GTPγS in vitro dentro del rango de aproximadamente 10-100 µM. Los compuestos más ventajosos de la invención tienen un valor de EC₅₀ en este ensayo dentro del rango de aproximadamente 1-10 µM. Aun compuestos más ventajosos tienen un valor de EC₅₀ en este ensayo inferior a aproximadamente 1 µM.

Ejemplo 5

Modelo Animal in vivo

Una utilidad del compuesto de la presente invención como agente médico en la profilaxis y tratamiento de una relación de colesterol total/Colésterol-HDL alta y las condiciones relacionadas con la misma se demuestran por la actividad del compuesto para bajar la relación entre el colesterol total y el Colésterol-HDL, al elevar el Colésterol-HDL, o en la protección de la aterosclerosis en un modelo de cerdo in vivo. Se utilizan cerdos como modelo animal porque se asemejan más a la

—A75

172

fisiología humana, especialmente el metabolismo de lípidos, que la mayoría de los otros modelos animales. En la presente se muestra un modelo de cerdo in vivo ilustrativo que no intenta ser limitativo.

Se alimentan cerdos albino Yorkshire (peso corporal $25,5 \pm 4$ kg) con una dieta rica en ácidos grasos saturados y rica en colesterol (SFA-CHO) durante 50 días (1 kg de alimento 35 kg^{-1} de peso del cerdo), compuesto de comida estándar suplementada con 2% de colesterol y 20% de sebo bovino [Royo T et al., *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30:843-52; cuya revelación se incorpora a la presente como referencia en su totalidad]. La relación de ácidos grasos saturados a insaturados se modifica de 0,6 en el alimento de cerdo normal a 1,12 en la dieta SFA-CHO. Los animales se dividen en dos grupos, un grupo ($n = 8$) alimentado con la dieta SFA-CHO y tratado con placebo y un grupo ($n = 8$) alimentado con la dieta SFA-CHO y tratado con el compuesto ($3,0 \text{ mg kg}^{-1}$). Los animales de control se alimentan con un alimento estándar durante un período de 50 días. Se recolectan muestras de sangre basal (2 días posteriores a la recepción de los animales), y 50 días posteriores a la iniciación de la dieta. Se analizan los lípidos en sangre. Los animales se sacrifican y se someten a autopsia.

Alternativamente, el análisis anterior comprende una pluralidad de grupos tratados cada uno de ellos con una dosis diferente del compuesto. Dichas dosis preferidas se seleccionan del grupo integrado por: $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$, $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$, $3,0 \text{ mg kg}^{-1}$, 10 mg kg^{-1} , 30 mg kg^{-1} y 100 mg kg^{-1} . Alternativamente, el análisis anterior se lleva a cabo en una pluralidad de puntos de tiempo. Dichos puntos de tiempo preferidos se seleccionan del grupo integrado por 10 semanas, 20 semanas, 30 semanas, 40 semanas y 50 semanas.

Colésterol-HDL

Se recolecta sangre en citrato trisódico (3,8%, 1:10). Se obtiene plasma después de la centrifugación (1200 g durante 15 min) e inmediatamente se procesa.

176

El colesterol total, el Colesterol-HDL, y el Colesterol-LDL se midieron utilizando el analizador automático Kodak Ektachem DT System (Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA). Se diluyeron muestras con parámetros de valor por encima del rango con la solución suministrada por el fabricante y luego se analizó nuevamente. Se determinó la relación colesterol total/Colesterol-HDL. Se realiza la comparación de la relación colesterol total/Colesterol-HDL entre grupos.

La elevación del Colesterol-HDL o la reducción de la relación colesterol total/Colesterol-HDL tras la administración del compuesto se toma como indicador de que el compuesto posee la utilidad mencionada.

Aterosclerosis

Las aortas torácicas y abdominales se extirparon intactas, se abrieron longitudinalmente a lo largo de la superficie ventral, y se fijaron en formol tamponado neutro después de la escisión de muestras de sitios estándar en la aorta torácica y abdominal para examen histológico y composición de lípidos y estudios de síntesis. Después de la fijación, las aortas completas se tñieron con Sudán IV y se sujetaron planas, y se obtuvieron imágenes digitales con una cámara de TV conectada a un sistema de análisis de imágenes computarizado (Image Pro Plus; Media Cybernetics, Silver Spring, MD) para determinar el porcentaje de superficie aórtica involucrada en lesiones ateroscleróticas [Gerrity RG et al, *Diabetes* (2001) 50:1654-65; Cornhill JF et al, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (1985) 5:415-26; cuyas revelaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad]. Se efectúa la comparación entre grupos del porcentaje de superficie aórtica involucrada en las lesiones ateroscleróticas.

La reducción del porcentaje de la superficie aórtica involucrada en lesiones ateroscleróticas tras la administración del compuesto se toma como indicador de que el compuesto tiene la utilidad mencionada.

Ejemplo 6

174

Ensayo de unión al receptor

Además de los métodos descriptos en la presente, otros medio para evaluar un compuesto de ensayo consiste en determinar afinidades de unión al receptor RUP25. En general, este tipo de ensayo requiere un ligando radiomarcado al receptor RUP25. En ausencia del uso de ligandos conocidos para el receptor RUP25 y sus radiomarcadores, se pueden marcar los compuestos de Fórmula (I) con un radioisótopo y utilizarse en un ensayo para evaluar la afinidad de un compuesto de ensayo por el receptor RUP25.

En un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos, se puede utilizar un compuesto de RUP25 radiomarcado de Fórmula (I). En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir un compuesto de ensayo) se puede evaluar por su capacidad de reducir la unión del "compuesto radiomarcado de Fórmula (I)" al receptor RUP25. En consecuencia, la capacidad de competir con el "compuesto radio-marcado de Fórmula (I)" o el ligando de RUP25 radio-marcado para la unión al receptor RUP25 directamente se correlaciona con su afinidad de unión del compuesto de ensayo al receptor RUP25.

PROTOCOLO DE ENSAYO PARA DETERMINAR LA UNIÓN AL RECEPTOR PARA RUP25:

A. PREPARACION DEL RECEPTOR RUP25

Células 293 (riñón humano, ATCC), transfectadas transitoriamente con 10 ug del receptor RUP25 humano y 60 ul de Lipofectamina (por bandeja de 15-cm), se desarrollaron en la bandeja durante 24 horas (75% de confluencia) con un cambio de medio y se eliminaron con 10 ml/bandeja de buffer Hepes-EDTA (Hepes 20mM + EDTA10 mM, pH 7,4). Las células se centrifugaron en una centrífuga Beckman Coulter durante 20 minutos, 17.000 rpm (JA-25.50 rotor). A continuación, el pellet se suspendió nuevamente en Hepes 20 mM + EDTA1 mM, pH 7,4 y se homogeneizó con un homogeneizador Dounce de 50 ml y se centrifugaron nuevamente. Después

138

175

de eliminar el sobrenadante, los pellets se almacenaron a -80°C , hasta que se utilizaron en el ensayo de unión. Cuando se utilizaron en el ensayo, las membranas se descongelaron sobre hielo durante 20 minutos y luego se agregaron 10 ml de buffer de incubación (Hepes 20 mM, MgCl_2 1 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4). Las membranas se agitaron en forma de remolino para suspender nuevamente el pellet de la membrana en bruto y se homogenizaron con un homogeneizador Brinkmann PT-3100 Polytron durante 15 segundos en el marco 6. La concentración de la proteína de la membrana se determina utilizando el ensayo proteico BRL Bradford.

B. ENSAYO DE UNIÓN

Para la unión total, se agregó un volumen total de 50 μl de membranas diluidas apropiadamente (diluidas en buffer de ensayo que contiene Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl_2 10mM, y EDTA 1mM; 5-50 μg de proteína) a placas de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos seguido de la adición de 100 μl de buffer de ensayo y 50 μl de ligando de RUP25 radiomarcado. Para la unión no-específica, se agregaron 50 μl de buffer de ensayo en lugar de 100 μl y 50 μl adicionales de RUP25 10 μM frío antes de agregar 50 μl de ligando de RUP25 radiomarcado. Luego las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de unión se terminó filtrando las placas de ensayo a través de una placa de filtración de Microplate Devices GF/C Unifilter con un cosechador de placas de 96 pocillos Brandell seguido del lavado con Tris HCl 50 mM frío, pH 7,4 que contenía 0,9% de NaCl. Luego, se selló el fondo de la placa de filtración, se agregaron 50 μl de Optiphase Supermix a cada pocillo, se selló la parte superior de las placas, y las placas se contaron en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para estudios de competición del compuesto, en lugar de agregar 100 μl de buffer de ensayo, se agregaron 100 μl de compuesto de ensayo diluido apropiadamente a pocillos adecuados seguido de la adición de 50 μl de RUP25 radiomarcado.

C. CÁLCULOS

139

176

Los compuestos de ensayo se ensayaron inicialmente a 1 y 0,1 μM y luego en un rango de concentraciones elegido de modo que la dosis del medio causaría aproximadamente 50% de inhibición de una unión del Ligando de RUP25 (es decir, IC_{50}). La unión específica en ausencia del compuesto de ensayo (B_0) es la diferencia entre la unión total (B_T) menos la unión no específica (NSB) y de manera similar la unión específica (en presencia del compuesto de ensayo) (B) es la diferencia entre la unión de desplazamiento (B_D) menos la unión no específica (NSB). La IC_{50} se determina a partir de una curva de respuesta de inhibición, diagrama logarítmico de % de B/B_0 vs. la concentración del compuesto de ensayo.

K_i se calcula por la transformación Cheng y Prustoff:

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L]/K_D),$$

donde $[L]$ es la concentración de un radioligando de RUP25 utilizado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un radioligando de RUP25 determinado independientemente bajo las mismas condiciones de unión. .

D. PROCEDIMIENTO DE ENSAYO DE UNIÓN ALTERNATIVO

Ensayo de competición de unión al Ácido ^3H -nicotínico.

Se utilizaron células CHO-K1 que expresan establemente el receptor de niacina para análisis de unión. Las células se desarrollaron hasta una confluencia de ~80% en medio de crecimiento (medio modificado de F-12 Kaighn (ATCC, #30-2004) que contiene 10% de FBS (GIBCO, #10438-026), 1 mg/ml de G418 (GIBCO, #10131-027) y 1X Pen-Strep (Sigma P-0871), cosechado por raspado y centrifugación a 12000 X g, 4° Celsius, 10 minutos. Los pellets celulares se suspendieron nuevamente en buffer de cosecha (HEPES 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4) y se homogeneizaron con 4 estallidos de 10 segundos de un homogenizador Polytron de 12 mm, posición 5. El lisado se centrifugó a 2000 X g, 4°, 10 minutos para eliminar células no lisadas y núcleo, y el sobrenadante resultante se centrifugó a 39000 X g, 4°, 45 minutos para peletizar las membranas. El pellet resultante se

ABD

177

suspendió nuevamente con buffer de lavado (HEPES 20 mM, EDTA 0,1 mM, pH 7,4), se homogenizó con 3 estallidos de 10 segundos de un Polytron de 12 mm, posición 4, y se centrifugó nuevamente a 39000 X g, 4°, 45 minutos. El pellet resultante se suspendió nuevamente en buffer de lavado y se almacenó en nitrógeno líquido antes del uso. La concentración de las proteínas de membrana en esta preparación se determinó utilizando el ensayo proteico de Pierce BCA, con BSA como patrón.

La unión en equilibrio del ácido ^3H -nicotínico se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos. Las reacciones contenían 140 μl de membrana diluida en buffer de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl 21 mM, y 0,01% de CHAPS; 15-30 μg de proteína de membrana/ensayo), 20 μl de compuestos de ensayo diluidos en buffer de ensayo (las soluciones concentradas de los compuestos estaban en DMSO 100%; la concentración final de DMSO en el ensayo fue 0,25%), y 40 μl de niacina titulada 250 nM ([5,6- ^3H]-ácido nicotínico: American Radiolabeled Chemicals, Inc., 20 μM en etanol; la concentración final de etanol en cada ensayo fue del 1,5%). La unión no específica se determinó en presencia de ácido nicotínico no marcado 250 μM . Después de mezclar 3-4 horas a temperatura ambiente, las reacciones se filtraron a través de placas Packard Unifilter GF/C utilizando un Cosechador Packard, y se lavaron con 8 X 200 μl de buffer de unión helado. Las placas se secaron durante toda la noche y sus respaldos se sellaron utilizando cinta PerkinElmer diseñada para placas GF/C. Se agregaron a cada pocillo 40 μl de fluido de centelleo PerkinElmer Microscint-20, se sellaron las partes superiores y las placas se analizaron en un contador de centelleo Packard TopCount.

Los cálculos se realizaron de acuerdo con el punto C anterior.

Ciertos compuestos de la invención tienen un EC_{50} en el ensayo de competición de unión al ácido ^3H -nicotínico dentro del rango de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μM . Compuestos más ventajosos de la invención tienen

A&A

178

un valor de EC_{50} en este ensayo dentro del rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μM . Aun compuestos más ventajosos tienen un valor de EC_{50} en este ensayo inferior a aproximadamente 1 μM .

Ejemplo 7: Flushing vía Laser Doppler

Procedimiento – Ratones machos C57Bl6 (~25g) se anestesiaron utilizando 10mg/ml/kg de Nembutal sódico. Cuando se deben administrar antagonistas, éstos se co-inyectan con la anestesia de Nembutal. Después de 10 minutos se coloca al animal bajo el láser y la oreja se dobla hacia atrás para exponer el lado ventral. El láser se posiciona en el centro de la oreja y se enfoca a una intensidad de 8,4-9,0 V (en general ~4,5 cm sobre la oreja). La adquisición de datos se inicia con un formato de imagen 15 x 15, auto intervalo, 60 imágenes y una demora de 20 segundos con una resolución de medio. Los compuestos de ensayo se administran luego de la décima imagen mediante inyección en el espacio peritoneal. Las imágenes 1-10 se consideraron la línea basal del animal y los datos se normalizaron a un promedio de las intensidades medias basales.

Materiales y Métodos – Laser Doppler Pirimed Piml; Niacina (Sigma); Nembutal (Abbott labs).

Ejemplo 8: Inhibición de la producción de ácidos grasos libres, In vivo, en ratas Sprague-Daly machos cateterizadas.

Se realizaron valoraciones de ácidos grasos no ésterificados (NEFA) en suero derivado de ratas vivas con libre movilidad. Se implantaron quirúrgicamente catéteres en las venas yugulares y los animales se dejaron para que se recuperen al menos 48 horas posteriores a la cirugía. Se retiró el alimento de los animales aproximadamente 16 horas antes del ensayo. Una cantidad de ~ 200 μl de sangre se extrajo del catéter y representa la muestra de suero de NEFA basal. Se administró el fármaco por vía Intra-peritoneal (IP) en varias concentraciones a ratas individuales y luego se extrajeron cantidades de ~200 μl de sangre del

A82

139

catéter en los puntos de tiempo indicados para otro análisis de NEFA. Los análisis de NEFA se llevaron a cabo de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Wako Chemicals, USA; NEFA C) y las concentraciones de ácidos grasos libres se determinaron mediante análisis de regresión de una curva estándar conocida (rango de ácidos grasos libres conocidos). Los datos se analizaron utilizando Excel y PrismGraph.

Ejemplo 9:

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se establezca lo contrario:

(i) todas las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

(ii) La evaporación del solvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotativo a presión reducida (4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 50°C;

(iii) el curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada (TLC) y/o cromatografía líquida de alta resolución en tandem (HPLC) seguida de espectroscopia de masa (EM), denominada LCMS, y los tiempos de reacción se presentan sólo a modo de ilustración

(iv) la estructura de todos los compuestos finales se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: EM o espectrometría de resonancia magnética nuclear protónica (^1H RMN), y la pureza se determinó por al menos una de las siguientes técnicas: TLC o HPLC;

(v) los rendimientos, en caso de aportarse, son sólo a modo de ilustración;

(vi) se registraron los espectros ^1H RMN en un instrumento Bruker Avance-400 o un Varian Unity o un Varian Inova a 400 o 500 o 600 MHz utilizando el solvente indicado; una vez enumerados, los datos de RMN están en forma de

128

valores delta (δ) para los principales protones diagnósticos, dados en partes por millón (ppm) con relación a los picos del solvente residuales (multiplicidad y cantidad de hidrógenos); las abreviaturas convencionales utilizadas para la forma de la señal son: s. singulete; d. doblete (aparente); t. Triplete (aparente); m. multiplete; br. ancho;

(vii) se registraron los datos de EM en una unidad Waters Micromass o API 150EX, en interfaz con un instrumento de HPLC Hewlett-Packard (Agilent 1100) o Shimadzu (LC-10AD VP), y operando sobre MassLynx/OpenLynx o software Analyst 1.2; se utilizó ionización por electroaspersión con detección de iones positivos (ES+) o negativos (ES-); el método para LCEM ES+ fue 1-2 ml/min, 10-95% de gradiente lineal B durante 5,5 min (B = 0.05% de TFA-acetonitrilo, A = 0.05% de TFA-agua), y el método para LCEM-ES fue 1-2 ml/min, 10-95% de gradiente lineal B durante 5,5 min (B = 0.1% de ácido fórmico - acetonitrilo, A = 0.1% de ácido fórmico - agua), Waters XTerra C18 – 3.5 μ m – 50 x 3.0 mmID y detección por arreglo de diodos;

(viii) la purificación de los compuestos por HPLC de fase reversa preparativa (RPHPLC) se llevó a cabo en un Waters Symmetry Prep C18 – 5 μ m – 30 x 100 mmID, o un Waters Atlantis Prep dC18 – 5 μ m – 20 x 100 mmID; 20 ml/min, 10-100% de gradiente lineal B durante 15 min (B = 0.05% de TFA-acetonitrilo, A = 0.05% TFA-agua), y detección por arreglo de diodos;

(ix) la purificación automatizada de compuestos por HPLC de fase reversa preparativa se llevó a cabo en un sistema Gilson utilizando una columna YMC-Pack Pro C18 (150 x 20 mm i.d.) eluyendo a 20 ml/min con 0 – 50% de acetonitrilo en agua (0,1% TFA);

(x) la purificación de compuestos por cromatografía en capa delgada preparativa (PTLC) se llevó a cabo sobre placas preparativas de vidrio 20 x 20 cm recubiertas con gel de sílice, o cromatografía centrífuga sobre un cromatotrón

(B)

utilizando rotores de vidrio recubiertos con gel de sílice, ambos disponibles en el comercio de Analtech;

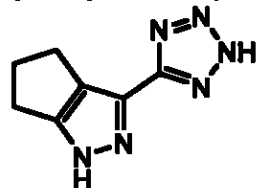
(xi) la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice utilizando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck).

(xii) Se llevaron a cabo irradiaciones de microondas utilizando el Sintetizador Smith (Personal Chemistry).

(xiii) Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; además han sido utilizadas las siguientes abreviaturas v (volumen), w (peso), p.eb. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramos(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. o equiv. (equivalente(s)), IC₅₀ (concentración molar que da por resultado 50% de la inhibición máxima posible), EC₅₀ (concentración molar que produce 50% de la eficacia o respuesta máxima posible), μ M (micromolar), nM (nanomolar).

Los siguientes ejemplos se proveen de modo que la invención podría entenderse completamente. No deben considerarse de ninguna manera limitantes de la invención.

Ejemplo 9.1: 3-(2H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 1).



Método A: Preparación del compuesto 1.

Se colocaron 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (0,022 g, 0,165 mmol) y azida de sodio (0,086 g, 1,30 mmol) en DMF (3 cm³) y se calentaron bajo irradiación de microondas hasta 175°C durante 20 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido filtrado se lavó con acetato de etilo. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 cm³) a las soluciones

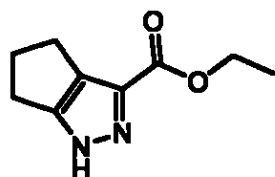
185

182

combinadas y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó hasta pH 1 con la adición de ácido clorhídrico 1M acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Los lavados de acetato de etilo se combinaron y el solvente se eliminó a presión reducida, el sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar 3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol en forma de un sólido blanco (0,012 g, 0,068 mmol, 41%). ^1H RMN δ (CD_3OD): 2,88 (tipo t, 2H, $J=7,0$), 2,82 (tipo t, 2H, $J=7,3$), 2,64 (tipo quinteto, 2H, $J=7,1$); m/z (ES^+): 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El intermediario 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo se preparó utilizando el siguiente procedimiento.

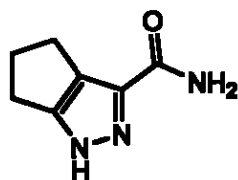
Paso A: etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico



Se colocó ciclopentanona (10,0g, 118,9 mmol) en etanol absoluto (30 cm^3) y se agregó etóxido de sodio (53 cm^3 , 21% en etanol, 143 mmol). La solución resultante se agitó bajo argón durante 10 minutos, luego se agregó dietil oxalato (19,1 g, 131 mmol). Se agregó más etanol (10 cm^3) y la solución se calentó a 75°C durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de hidrazina (8,15 g, 119 mmol) tomada en agua (20 cm^3) y la solución se calentó hasta 75°C durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el resultante se tomó en acetato de etilo (200 cm^3) y se lavó con agua (200 cm^3), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para dar etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico en forma de un sólido blancuzco (16,16 g, 90,0 mmol, 76%). δ_{H} (CD_3OD): 4,34 (q, 2H, $J=7,1$, OCH_2CH_3), 2,78 (tipo t, 2H, $J=7,0$), 2,72 (br s, 2H), 2,49 (br s, 2H), 1,36 (t, 3H, $J=7,1$, OCH_2CH_3). m/z (ES^+): 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

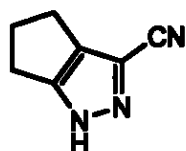
185

Paso B: amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



Se colocó etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (0,808g, 4,48 mmol) en amoníaco metanólico (ca 7 M, 12 cm³) y se agitó durante la noche a 95°C. La solución resultante se enfrió y la amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico precipitada se recolectó por filtración al vacío en forma de un sólido cristalino blanco (0,438g, 2,90 mmol, 65%). δ_H (CD₃OD): 2,79 (tipo t, 2H, J=6,9), 2,73 (tipo t, 2H, J=7,3), 2,55 (br s, 2H); m/z (ES⁺): 152 [M+H]⁺.

Paso C: 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.



Se agregó amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (0,210 g, 1,39 mmol) al acetonitrilo anhidro (12 cm³), se calentó hasta 80°C y se agregó cloruro de sodio (2,0 g, 34 mmol). Después de 15 minutos se agregó oxidocloruro de fósforo (0,128 g, 0,83 mmol) y la solución se calentó hasta 80°C durante la noche, se enfrió, se filtró, y el sólido recolectado se lavó con acetonitrilo. El solvente se eliminó de las soluciones combinadas a presión reducida y el sólido resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo en forma de un sólido color púrpura intenso (0,031 g, 0,23 mmol, 17%). δ_H (CD₃OD): 2,79 (tipo t, 2H, J=7,3), 2,73 (tipo t, 2H, J=7,1), 2,65-2,55 (m, 2H); m/z (ES⁺): 134 [M+H]⁺.

Método B: Preparación del compuesto 1.

184

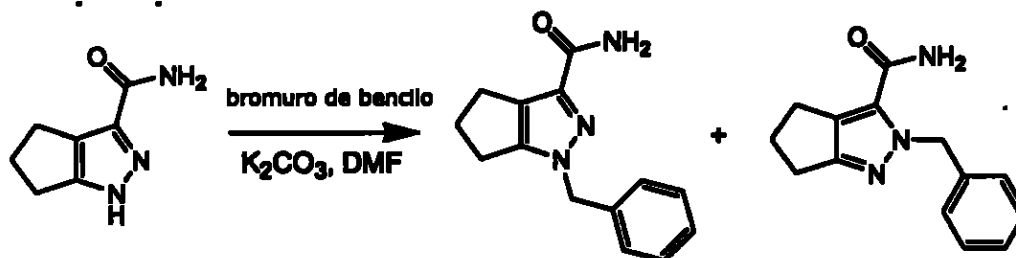


Se burbujeó aire a través de una solución agitada de 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (1,92 g, 7,21 mmol) y KOt-Bu (65 ml de una solución 1M en THF) en DMSO (50 ml) durante un período de 2 horas. La reacción se acidificó hasta pH = 2 por la adición de HCl (ac. 3M). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para eliminar volátiles. El material se purificó por HPLC de fase reversa: columna C18 Phenomenex® Luna (10 μ , 250 $\times$ 50 mm), 5% (v/v) de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 50% de H₂O, 60 ml/min, λ = 214 nm. El producto además se purificó cargando material en un cartucho de 10g SCX, de 60 ml Varian BondElut®. Se pasó MeOH (150 ml) a través de la columna para eliminar impurezas no ligadas. El producto luego se eluyó pasando una solución de NH₃ 2N en MeOH (150 ml) a través de la columna. La concentración del eluyente dio la sal de amonio del **Compuesto 1** (947 mg, 5,38 mmol, rendimiento del 75%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (sal de amonio, 400MHz, CD₃OD): δ 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,52 (2H, quin, J = 6,8 Hz). HPLC/EM: columna C18 Discovery® (5 μ , 50 $\times$ 2,1 mm), 5% v/v de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH₃CN en H₂O, 0,75 ml/min, t_r = 1,22 min, ESI⁺ = 177,3 (M + H). Anal Calc. para C₇H₈N₈ (compuesto neutro): C, 47,72; H, 4,58, Experimental: C, 47,27; H, 4,16, Anal Calc. para C₇H₁₁N₇ (sal de amonio): C, 43,51; H, 5,74, Experimental: C, 42,94; H, 5,30,

El intermediario 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol se preparó utilizando el siguiente procedimiento.

ABB

Paso A: Preparación de amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y amida del ácido 2-bencil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución agitada de amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (2,57 g, 17,0 mmol) en DMF (34 ml) a 25°C se agregó K_2CO_3 (5,87 g, 42,5 mmol) seguido de bromuro de bencilo (4,36g g, 25,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas momento en el cual la mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con H_2O (100 ml) y la fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc (75 ml) y CH_2Cl_2 (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (50% de EtOAc en hexanos gradiente hasta 95% de EtOAc en hexanos) dio la amida del ácido 2-bencil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (739 mg, 3,07 mmol, rendimiento del 18%) aislado en forma de un sólido blanco seguido de la amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (3,24 g, 13,4 mmol, rendimiento del 79%) aislado en forma de un sólido blanco.

Amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,30 (3H, m), 7,19 (2H, m), 6,67 (1H, bs), 5,34 (1H, bs), 5,19 (2H, s), 2,82 (2H, m), 2,51 (4H, m). ^{13}C APT RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ up: 164,8, 155,2, 139,0, 136,0, 129,5, 55,3, 31,2, 24,1; abajo: 129,0, 128,3, 127,8, HPLC/EM: columna C18 Alltech® Prevail (5 μ , 50 $\times$ 4,6 mm), 5% v/v de CH_3CN (que

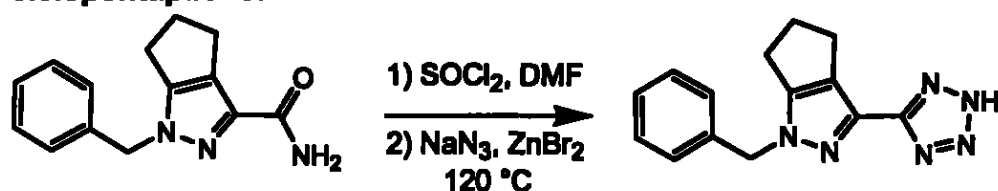
196

contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v CH₃CN en H₂O, 3,5 ml/min, t_r = 2,13 min, ESI⁺ = 242,2 (M + H).

Amida del ácido 2-bencil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,21 (5H, m), 5,76 (2H, s), 5,70-5,38 (2H, bs), 2,78 (4H, m), 2,49 (2H, m). ¹³C APT RMN (100 MHz, CDCl₃): δ up: 161,9, 160,1, 138,3, 128,3, 127,1, 55,1, 29,9, 24,8, 24,7; abajo: 128,6, 128,0, 127,6. HPLC/EM: columna C18 Alltech® Prevail (5 μ , 50 $\times$ 4,6 mm), 5% v/v de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% de v/v TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH₃CN en H₂O, 3,5 ml/min, t_r = 1,98 min, ESI⁺ = 242,1 (M + H).

Paso B: Preparación del 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol



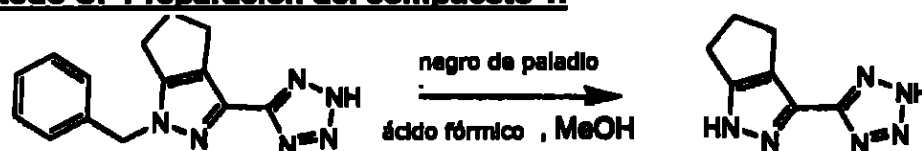
A una solución de amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (3,02 g, 12,53 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de tionilo (1,94 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas momento en el cual se agregó NaHCO₃ (sat. ac., 6 ml) para templar el exceso de cloruro de tionilo. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (sat. ac., 100 ml) y salmuera (100 ml). Los lavados acuosos se retro-extrajeron con EtOAc (2 $\times$ 100 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un aceite color amarillo bruto.

El concentrado se disolvió en DMF (20 ml) y se colocó en un pesado recipiente de reacción de paredes selladas momento en el cual se agregaron ZnBr₂ (4,70 g, 18,0 mmol) y NaN₃ (2,73 g, 42,0 mmol) secuencialmente. El recipiente se

190

selló y se calentó hasta 120 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl (3M ac., 2 ml) y se continuó con la agitación durante 5 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con HCl (1M, ac., 100 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (50 : 50 : 0,2, hexanos : EtOAc : AcOH gradiente hasta 100 : 0,2, EtOAc : AcOH) dio 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (2,06 g, 7,74 mmol, rendimiento del 62%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7,36-7,25 (5H, m), 5,30 (2H, s), 2,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,62-2,56 (4H, m). ¹³C APT RMN (100 MHz, CD₃OD): δ arriba: 153,8, 151,9, 137,6, 131,5, 128,9, 55,8, 31,9, 24,8, 24,6; abajo: 129,9, 129,1, 129,0, HPLC/EM: columna C18 Discovery® (5μ, 50 × 2,1 mm), 5% v/v de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v CH₃CN en H₂O, 0,75 ml/min, t_r = 2,18 min, ESI⁺ = 267,1 (M + H).

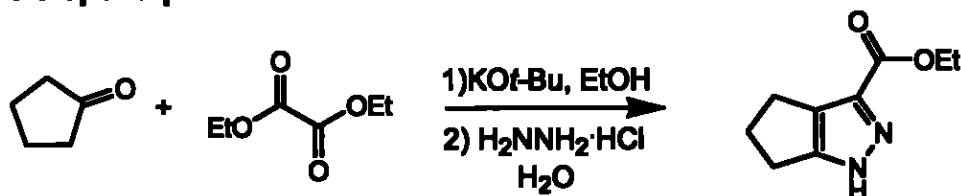
Método C: Preparación del compuesto 1.



A una solución de 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (59,4 g, 223 mmol) en ácido fórmico/MeOH 10% (vol/vol, 900 ml) se agregó negro de paladio (39,8g, 374 mmol). La mezcla se agitó mecánicamente bajo atmósfera de N₂ durante 24 horas. La reacción se filtró y se concentró. El producto además se purificó y se convirtió en la sal de amonio cargando el material (como una solución en MeOH) en una columna que contiene resina SCX SPE de Bondesil (750 g). La columna se cargó con MeOH (2,0 L) para eliminar impurezas no ligadas. El producto se eluyó utilizando NH₃ 2N/MeOH (aprox. 1,5 L). Una vez concentrado se obtuvo la sal de amonio del tetrazol (39,3 g, 203 mmol, rendimiento del 91%) en forma de un sólido blanco.

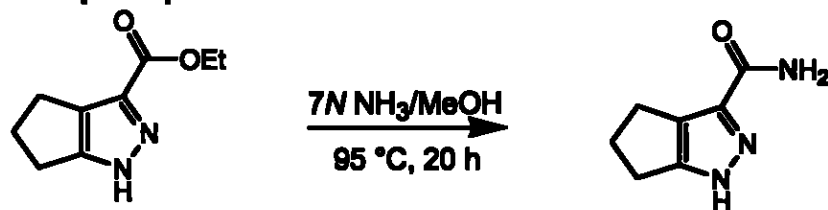
El Intermediario 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol se preparó utilizando el siguiente procedimiento.

Paso A: Preparación del etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución de ciclopentanona (42,0 g, 0,50 mol) y oxalato de dietilo (73,1 g, 0,50 mol) en EtOH (2,5 L) a temperatura ambiente en N₂ se agregó una solución de KOt-Bu en THF (500 ml de una solución 1M, 0,50 mol) durante media hora a través de un embudo de adición. La reacción se agitó durante 3,5 horas, momento en el cual el matraz se enfrió hasta 0°C. Se agregó clorhidrato de hidrazina (37,6 g, 0,55 mol) en H₂O (250 ml) mediante una ampolla de adición durante media hora. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el sólido resultante se lavó con NaHCO₃ (sat. ac., 500 ml) y H₂O (500 ml). Una posterior concentración al vacío dio etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-3-carboxílico puro (63,6 g, 0,35 mol, rendimiento del 71%) en forma de un sólido color amarillo.

Paso B: Preparación de la amida del ácido 1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.

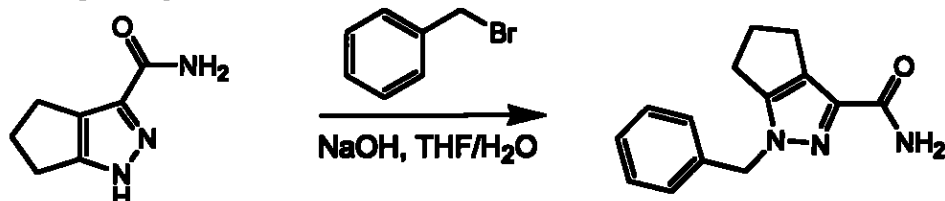


Se disolvió etil éster del ácido 1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (63,5 g, 0,35 mmol) en una solución de NH₃ 7N/MeOH (1,0 l). La solución se dividió en cuatro porciones iguales, cada una de las cuales se transfirió a un pesado recipiente de reacción de paredes selladas. Los recipientes se calentaron

109

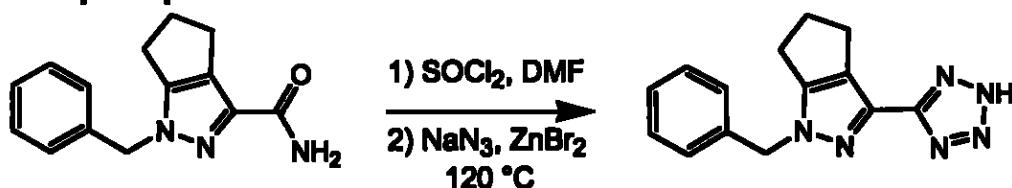
hasta 95°C y se agitaron durante 20 horas. Las reacciones se enfriaron hasta temperatura ambiente momento en el cual se precipitó un sólido. La solución se filtró y el sólido se lavó con NaOH (1N ac., 200 ml) dando amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico pura (42,0 g, 0,20 mol, rendimiento del 80%) en forma de un sólido blanco.

Paso C: Preparación de la amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y la amida del ácido 2-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución de la amida del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (41,5 g, 275 mmol) en THF (460 ml) a temperatura ambiente se agregó una solución de NaOH (5N ac., 110 ml, 0,54 mol). Después de agitar durante 5 min se agregó bromuro de bencilo (49,2 g, 0,29 mol) y la reacción se agitó durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el sólido resultante se lavó con H₂O (3 x 250 ml). Una posterior concentración dio regioisómeros de la amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y la amida del ácido 2-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (65,3 g, 270 mmol, rendimiento del 98%) en forma de una mezcla 20 : 1 y se utilizó sin separación).

Paso D: Preparación del 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol



Un matraz equipado con un tubo de secado bajo atmósfera de N₂ se cargó con DMF anhidra (250 ml). El matraz se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de tionilo

193

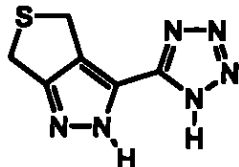
19^e

(36,7 g, 309 mmol) mediante una jeringa durante un período de 5 min. Después de agitar durante 10 minutos adicionales, se agregó una solución de amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (67,7 g, 281 mmol) en DMF (310 ml) durante 5 min utilizando un embudo de adición. La mezcla se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó NaHCO_3 (sat. ac., 100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (700 ml) y NaHCO_3 (sat. ac., 700 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc (400 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 (sat. ac., 600 ml) y salmuera (600 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para dar 63,1 g de nitrilo en forma de un sólido color marrón.

A una solución del nitrilo (del anterior) en DMF (560 ml) se agregó ZnBr_2 (95,6 g, 425 mmol) seguido de NaN_3 (55,2 g, 849 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la DMF se eliminó al vacío. Se agregó HCl (2N ac., 800 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min seguido de filtración. El sólido se agregó a una mezcla bifásica de EtOAc (500 ml) y HCl (5N ac., 300 ml) y se agitó durante media hora. La solución se filtró y las capas se separaron. El sólido restante se trató nuevamente con EtOAc y HCl (5N ac.) según se describió anteriormente y este proceso (agitar, filtrar, separar) se repitió hasta que se disolvió todo el material sólido. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron para dar 1-bencil-3-(2H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (61,0 g, 229 mmol, rendimiento del 81% de la amida) en forma de un sólido color marrón claro.

Ejemplo 9.2: 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-fieno[3,4-c]pirazol (compuesto

2).

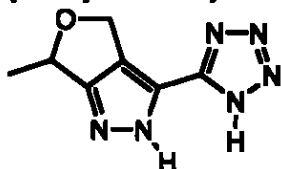


194

1a1

El compuesto 2 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.1, y se caracterizó por RMN y EM; ^1H RMN (400MHz, MeOD): (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (dd, $J = 4,0, 2,2$ Hz, 2 H), 4,03 (dd, $J = 3,6, 2,2$ Hz, 2 H). HPLC/EM: Waters® YMC ODS-A columna C18 (5μ , $50 \times 4,6$ 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, $t_r = 1,27$ min, $\text{ESI}^+ = 194$ (M + H).

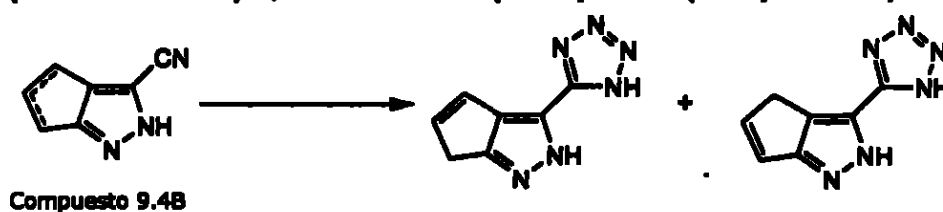
Ejemplo 9.3: 6-metil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol (compuesto 3).



El compuesto 3 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.1, se llevó a cabo una separación por cromatografía de columna de los regioisómeros después de la formación del pirazol.

El compuesto 3 se caracterizó por RMN y EM; ^1H RMN (400MHz, DMSO): 5,20 (m, 1H), 4,94 (dd, $J = 34,7, 10,3$ Hz, 2 H), 1,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H). HPLC/EM: Alltech® Prevail Columna C18 (5μ , $50 \times 4,6$ 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, $t_r = 1,03$ min, $\text{ESI}^+ = 192$ (M + H).

Ejemplo 9.4: 3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 4) y 3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 5).



Una solución del compuesto 9.4A, en forma de mezcla de isómeros (50 mg, 0,38 mmol), azida de sodio (86,5 mg, 1,33 mmol) y bromuro de cinc (300 mg, 1,33

195

192

mmol) en DMF (2 ml) se irradió bajo microondas a 200°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de HCl 2 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con H₂O y se concentró al vacío. La separación por HPLC (Columna C18, 5 a 99% de CH₃CN en H₂O) dio 40,3 mg (61%) del producto deseado como una mezcla 2:1 de isómeros olefinicos. LC-EM m/z 175 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,94 (m, 0,5 H), 6,87 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,40 (m, 0,5 H), 3,35 (m, 3 H).

Los isómeros se separaron por HPLC de fase reversa: Phenomenex[®] Luna Columna C18 (10 μ, 250 × 21,2 mm), 5% (v/v) de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 70% H₂O, 20 ml/min, λ = 280 nm.

Alternativamente los isómeros se separaron by HPLC de fase normal: columna Dynamax Micorsorb Si (prep) (8 μ, 250 × 10 mm), 80% (v/v) de EtOAc (que contiene 2% v/v de AcOH) en hexanos (que contiene 2% v/v de AcOH) gradiente hasta 99% EtOAc, 7,5 ml/min, λ = 280 nm.

El orden de elución de los isómeros es el mismo tanto para las columnas normales como de fase reversa

Isómero 1 (isómero de R_f alto):

¹H RMN (400MHz, MeOD): δ 6,79 (2H, m), 3,42 (2H, m). HPLC/EM: Columna C18 Discovery[®] (5μ, 50 × 2,1 mm), 5% v/v de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH₃CN en H₂O, 0,75 ml/min, t_r = 1,10 min, ESI⁺ = 174,9 (M + H).

Isómero 2 (isómero de R_f bajo):

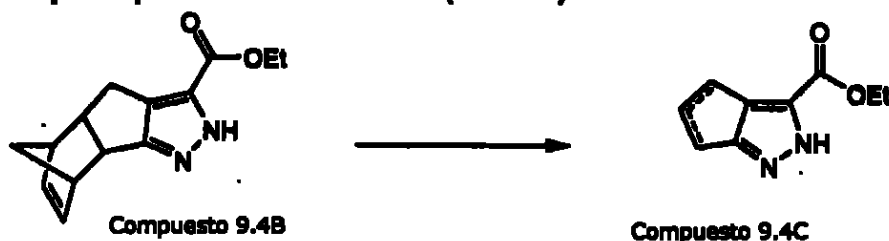
¹H RMN (400MHz, MeOD): δ 6,98 (1H, m), 6,44 (1H, m), 3,33 (2H, m). HPLC/EM: Columna C18 Discovery[®] (5μ, 50 × 2,1 mm), 5% v/v CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v CH₃CN en H₂O, 0,75 ml/min, t_r = 1,11 min, ESI⁺ = 175,1 (M + H).

198

123

El intermediario compuesto 9.4A, en forma de una mezcla de isómeros, se preparó utilizando los siguientes pasos:

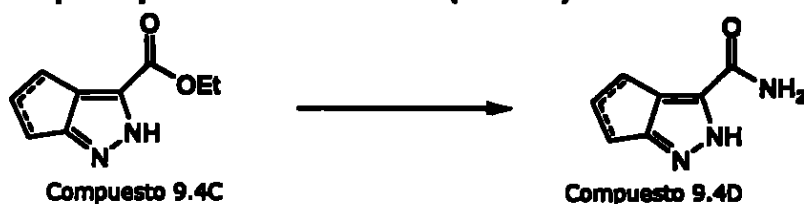
Paso A: Preparación del etil éster del ácido 2,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y etil éster del ácido 2,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



El compuesto 9.4B se preparó a partir de la correspondiente cetona utilizando un método similar según se describe en la presente para la preparación de los ésteres de pirazol (ver Ejemplo 14.2). Una solución del compuesto 9.4B (2,0 g, 8,19 mmol) en éter de fenilo (25 ml) se calentó a reflujo (250 ~ 260 °C) bajo nitrógeno durante 2 horas.

Después de enfriar la solución hasta temperatura ambiente, se cargó en una columna de SiO₂, se llenó con DCM para empujar el éter de fenilo, y eluyó con EtOAc/Hex (1/3) para dar 1,05 g (72%) del compuesto 9.4C como una mezcla de isómeros olefinicos. LC-EM *m/z* 179 (M+1).

Paso B: Preparación de la amida del ácido 2,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y la amida del ácido 2,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



127

194

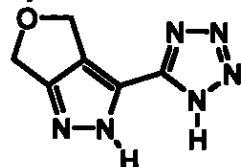
El compuesto 9.4C, en forma de una mezcla de isómeros, (1,0 g, 5,61 mmol) se disolvió en una cantidad más pequeña de dioxano (< 5 ml) y se mezcló con 28% de solución de hidróxido de amonio (100 ml) en un recipiente firmemente sellado. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró al vacío para dar el compuesto 9.4D, en forma de una mezcla de isómeros, en forma de un sólido en rendimiento cuantitativo. LC-EM m/z 150 ($M+1$).

Paso C: Preparación del 2,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 2,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).



A una suspensión del compuesto 9.4D, en forma de una mezcla de isómeros, (0,80 g, 5,36 mmol) y carbonato de potasio (0,445 g, 3,22 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agregó POCl_3 (0,785 ml, 8,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar 141 mg (20%) del compuesto 9.4A en forma de una mezcla de isómeros. LC-EM m/z 132 ($M+1$).

Ejemplo 9.5: 3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol (compuesto 6).

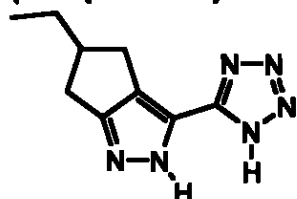


El compuesto 6 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.1, y se caracterizó por RMN y EM; LC-EM m/z 179 ($M+1$); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 5,07 (t, $J = 2,2$ Hz, 2 H), 4,92 (t, $J = 2,2$ Hz, 2 H).

A98

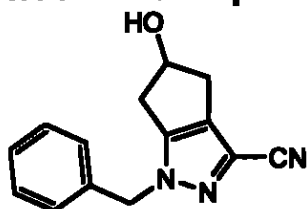
195

Ejemplo 9.6: 5-etil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 7).

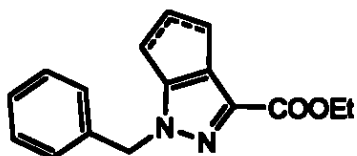


El compuesto 7 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.1, y se caracterizó por RMN y EM; ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 3,07 (1H, dd, J = 14,8, 7,6 Hz), 2,94-2,82 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 15,2, 6,8 Hz) 2,41 (1H, dd, J = 13,6, 5,6 Hz), 1,6 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz). HPLC/EM: Columna C18 Discovery[®] (5 μ , 50 $\times$ 2,1 mm), 5% v/v de CH₃CN (que contiene 1% v/v de TFA) en H₂O (que contiene 1% v/v de TFA) gradiente hasta 99% v/v de CH₃CN en H₂O, 0,75 ml/min, t_r = 1,42 min, ESI⁺ = 205,2 (M + H).

Ejemplo 9.7: Preparación del Intermediario 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-carbonitrilo.



Paso A: Preparación del etil éster del ácido 1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y etil éster del ácido 1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



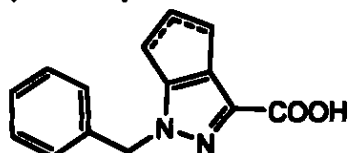
A una solución del pirazol (compuesto 9.4C, ver Ejemplo 9.4, Paso A, 2,0 g, 11,22 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó bromuro de bencilo (5,36 mmol, 11,22 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó bromuro de bencilo (5,36 mmol, 44,88 mmol) y NaOH (1,79 g, 44,88 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se templó con HCl 1N (100 ml). La mezcla

199

19b

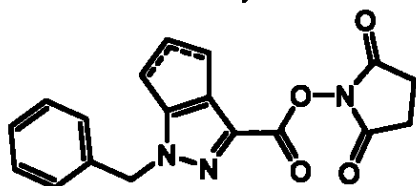
resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N, solución de NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío. Este material se purificó sobre la columna 40M flash biotage (SiO₂) utilizando 30% de acetato de etilo-hexanos. Se obtuvo un aceite incoloro. LC-EM: 3,22 min; (M+Na)=291,1.

Paso B: Preparación del ácido 1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y ácido 1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



A una solución del intermediario del paso A (3,55 g, 13,23 mmol) en 1:1 THF/MeOH (40 ml) se agregó una solución de NaOH (5N, 3,9 ml, 20 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se templó agregando HCl 1N (22 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X) se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido color Amarillo el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. LC-EM: 2,62 min; (M+H)=241,1,

Paso C: Preparación de 2,5-dioxo-pirrolidín-1-il éster del ácido 1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico y 2,5-dioxo-pirrolidín-1-il éster del ácido 1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



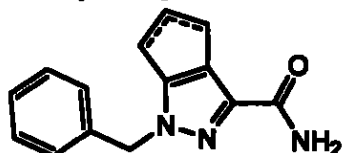
A una solución del intermediario del paso B (3,17 g, 13,23 mmol) en CH₂Cl₂(200 ml) se agregó N-hidroxi succinimida (3,04 g, 26,46 mmol) seguido de EDC (5,07 g, 26,46 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato

260

197

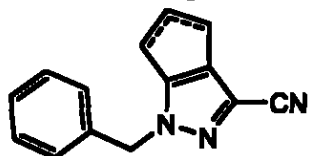
de etilo (200 ml), se lavó con solución de NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido color amarillo. LC-EM: 2,99 min; $(\text{M}+\text{H})=338,1$,

Paso D: Preparación de la amida del ácido 1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3- carboxílico y la amida del ácido 1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico (mezcla).



A una solución del intermediario del paso C (4,45 g, 13,22 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agregó NH_4OH (14,8 N, 10,0 eq, 9,1 ml). Se formó un precipitado en forma inmediata. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterado y el precipitado se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. LC-EM: 2,55 min; $(\text{M}+\text{H})=240,1$,

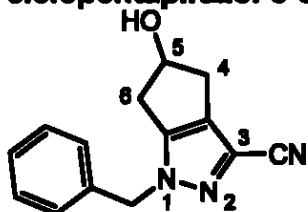
Paso E: Preparación de 1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).



A una solución del intermediario del paso D en DMF anhidra (50 ml) se agregó cloruro cianúrico (2,33 g, 13,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la reacción se templó vertiéndola en agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre la columna 40 M biotage flash (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 20%. Se obtuvo un sólido color blanco. LC-EM: 3,22 min; $(\text{M}+\text{H})=222,2$.

201

Paso F: Preparación de 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.



A una solución del intermediario del paso E (0,95 g, 4,29 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada 0°C bajo una atmósfera de N₂ se agregó Borano-THF (23 mmol, 5,36 eq, solución 1,0 M). La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción luego se enfrió a 0°C. Se agregó agua (3 ml) seguido de NaOH (4,29 mmol, 1,43 ml, 3N) y H₂O₂ (12,88 mmol, 1,32 ml, 30% de solución en agua). Después de calentar la reacción a 50°C durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se templó por la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo-hexanos 30% para dar una mezcla 1:1 de los alcoholes de C-5 y C-6.

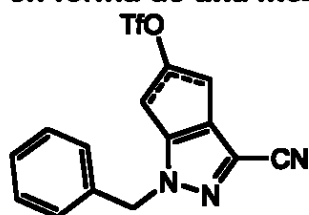
Isómero menos polar (alcohol de C-6, compuesto 17) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,2 (m, 5H), 5,35 (d, J=14,9 Hz, 1H), 5,31 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, J=3,4, 6,9 Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (m, 1H). LC-EM: 2,76 min; (M+H)=240,1,

Isómero más polar (alcohol de C-5) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,2 (m, 5H), 5,28 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,25 (d, J=14,9 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,13 (dd, J=6,4, 15,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J=6,6, 16,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=3,7, 16,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=3,4, 16,2 Hz, 1H). LC-EM: 2,60 min; (M+H)=240,1,

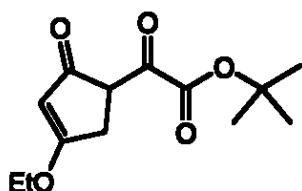
Ejemplo 9.8: Preparación del Intermediario 1-bencil-3-ciano-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-5-il éster del ácido trifluoro-metansulfónico y 1-bencil-3-

199

ciano-1,4-dihidro-ciclo-pentapirazol-5-il éster del ácido trifluoro-metansulfónico en forma de una mezcla de regio-isómeros.

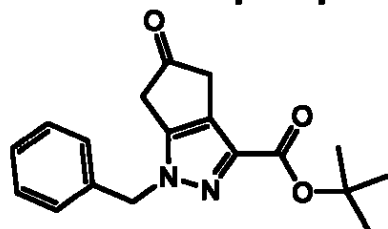


Paso A: Preparación del ter-butyl éster del ácido (4-etoxi-2-oxo-ciclopent-3-enil)-oxo-acético.



A una solución de 3-etoxi ciclopentenona (2,12 g, 16,82 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó diisopropil amida de litio (12 ml, 24 mmol, 2,0 M en THF). Después de 15 minutos, se agregó una solución de di-ter-butyl dioxalato (3,73 g, 18,5 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se entibió hasta -20°C y se agitó durante 15 minutos adicionales. La reacción se templó con HCl 1N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando 35% de acetato de etilo-hexanos para dar el producto deseado (2,53 g) en forma de un sólido blancuzco.

Paso B: Preparación del ter-butyl éster del ácido 1-bencil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.

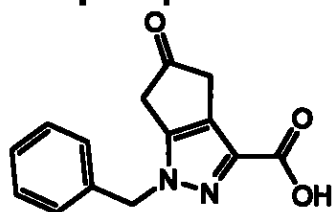


203

28

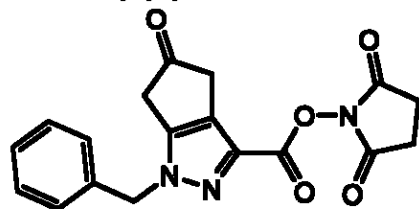
A una solución del intermediario del paso A (2,15 g, 8,45 mmol) en etanol (100 ml) se agregó clorhidrato de hidrazina de bencilo (1,8 g, 9,22 mmol) y HOAc (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se reflujo a 70°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂) utilizando acetato de etilo-hexanos 30% para dar el producto deseado (1,64 g) un aceite color marrón.

Paso C: Preparación del ácido 1-bencil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución del intermediario del paso, B (1,64 g, 5,25 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó ácido trifluoroacético (20 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y azeotropeó con tolueno (3X). Este material se trasladó al próximo paso sin purificación posterior.

Paso D: Preparación de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 1-bencil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



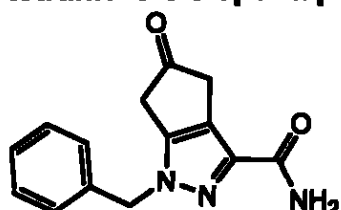
A una solución del intermediario del paso C (1,34 g, 5,25 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agregó *N*-hidroxi succinimida (1,21 g, 10,5 mmol) seguido de EDC (2,01

204

201

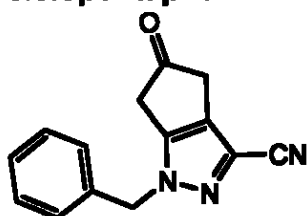
g, 10,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución de NaHCO_3 saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido color amarillo.

Paso E: Preparación de la amida del ácido 1-bencil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución del intermediario del paso D (2,0 g, 5,25 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregó NH_4OH (14,8 N, 10,0 eq, 3,53 ml). Se formó un precipitado en forma inmediata. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo aglomerado y el precipitado se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido.

Paso F: Preparación de 1-bencil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.



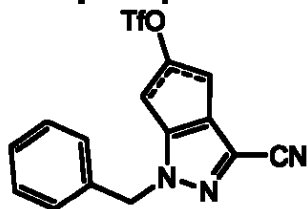
A una solución del intermediario del paso E (5,25 mmol) en DMF (60 ml) se agregó cloruro cianúrico (3,12g, 17 mmol) en tres porciones. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

205

22

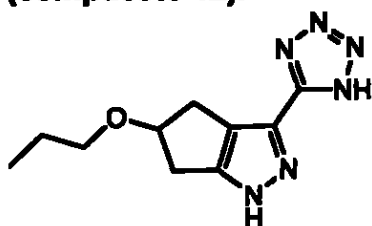
cromatografía flash (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 30% para dar el producto deseado (0,95 g) en forma de un sólido color amarillo.

Paso G: Preparación de 1-bencil-3-ciano-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-5-il éster del ácido trifluoro-metansulfónico y 1-bencil-3-ciano-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-5-il éster del ácido trifluoro-metansulfónico (mezcla).



A una solución del intermediario del paso F (447 mg, 1,87 mmol) en THF anhidro (14 ml) a -78°C se agregó una solución de diisopropil amida de litio recientemente preparada (1,89 mmol) en THF (6 ml). Después de agitar la reacción a -78°C durante 30 minutos se agregó 2[N,N-Bis(trifluorometil-sufonil)amina]-5-cloropiridina (1,4 g, 3,6 mmol). La reacción se entibió hasta -20°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se templó con solución de NH_4Cl saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de HCl 1N, solución de NaHCO_3 saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre el cromatotrón utilizando un rotor de 2000-micrones (SiO_2) y acetato de etilo-hexanos 5% como eluyente para dar 393 mg del producto deseado como una mezcla 2:1 de regioisómeros con doble enlace. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): (isómero principal) δ 7,45-7,3 (m, 5H), 6,06 (bt, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,56 (bd, 2H). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): (isómero menor) δ 7,45-7,3 (m, 5H), 6,63 (bt, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,18 (bd, 2H). LC-EM: (M+H)=370,25,

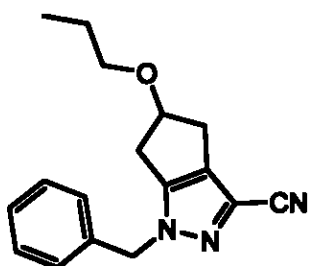
Ejemplo 9.9: 5-propoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 12).



205

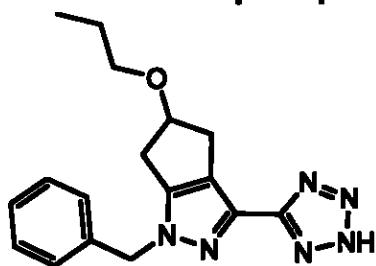
293

Paso A: Preparación de 1-bencil-5-propoxi-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.



A una solución de 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-carbonitrilo (ver Ejemplo 9,7, 30 mg, 0,125 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se agregó hidruro de sodio (6 mg, 0,15 mmol, 60% dispersión en aceite). Después de agitar durante 3 minutos se agregó bromuro de propilo (14 μ L, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una hora. Al cabo de este tiempo se agregaron hidruro de sodio (6 mg, 0,15 mmol, 60% de dispersión en aceite) y bromuro de propilo. Después de 30 minutos la reacción se templó agregando NH_4Cl saturado (3 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por PTLC (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 15% para dar el producto deseado.

Paso B: Preparación de 1-bencil-5-propoxi-3-(2H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol.



A una solución del intermediario del paso A (25 mg, 0,089 mmol) en 2-propanol (1 ml) se agregó agua (2 ml), azida de sodio (14 mg, 0,222 mmol) y bromuro de cinc (10 mg, 0,04 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a 90°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó HCl (3 ml, 3N). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se

207

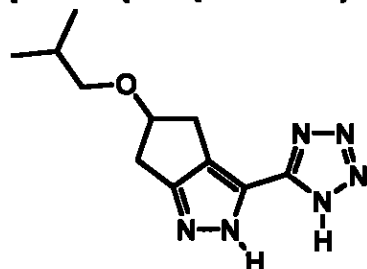
122

secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por PTLC (SiO_2) utilizando 100% de acetato de etilo para dar el producto deseado.

Paso C. 5-propoxi-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 12).

A una solución del intermediario del paso B (26 mg, 0,08 mmol) en DMSO (0,6 ml) se agregó *t*-butoxido de potasio (0,6 ml, 0,6 mmol, 1,0 M en THF). Se burbujó gas oxígeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. La reacción se templó con HCl (3 ml, 3N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5X) se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,80 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=6,8, 15,5$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J=6,9, 16,0$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=4,1, 15,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J=4,4, 16,1$ Hz, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). LC-EM: 2,15 min; (M+H)=235.

Ejemplo 9.10: 5-isobutoxi-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 15).

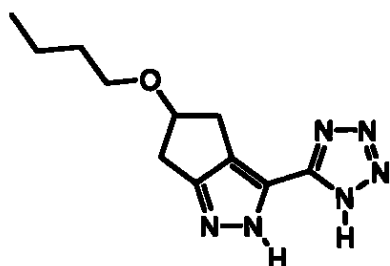


El compuesto del título se preparó a partir de 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-carbonitrilo (ver Ejemplo 9.7) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 9.8. ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,77 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,23 (dd, $J=6,9, 15,5$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J=6,9, 16,0$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=4,1, 15,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J=4,2, 15,9$ Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,94 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-EM: 2,42 min; (M+H)=249.

Ejemplo 9.11: 5-butoxi-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 16).

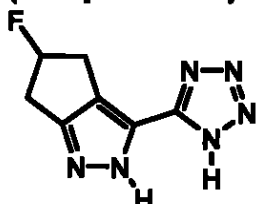
208

205

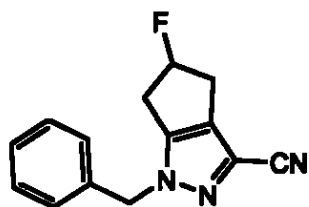


El compuesto del título se preparó a partir de 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-carbonitrilo (ver Ejemplo 9.7) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 9.8. ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,78 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=6,8, 15,6$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J=6,9, 15,9$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J=4,1, 15,6$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J=4,6, 16,0$ Hz, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-EM: 2,50 min; $(\text{M}+\text{H})=249$.

Ejemplo 9.12: 5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 14).



Paso A: Preparación de 1-bencil-5-fluoro-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.



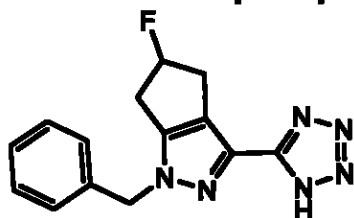
A una solución de 1-bencil-5-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-carbonitrilo (ver Ejemplo 9.7, 30 mg, 0,125 mmol) en diclorometano anhidro (0,9 ml) se agregó DAST (33 μl , 0,25 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo

209

206

se purificó por PTLC (SiO_2) utilizando 30% de acetato de etilo-hexanos para dar el compuesto deseado (16 mg).

Paso B: Preparación de 1-bencil-5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol.

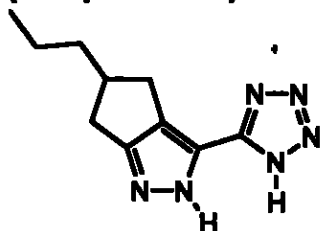


El compuesto se preparó a partir del intermediario ciano del paso A utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 9.8, Paso B.

Paso C. 5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 14).

A una solución del intermediario del paso B (13 mg, 0,04 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó ácido fórmico (0,1 ml) seguido de negro de paladio (10 mg). Después de agitar la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 96 horas, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (Gilson) para dar el compuesto del título (4,9 mg). ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 5,8 (d, $J = 51,9$ Hz, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,14-2,92 (m, 2H). LC-EM: 0,99 min; (M+H)=195,17.

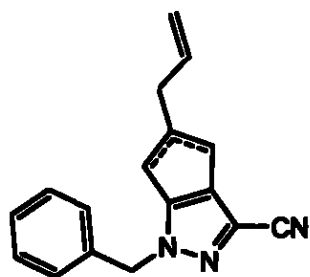
Ejemplo 9.13: 5-propil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 11).



Paso A: Preparación de 5-allyl-1-bencil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 5-allyl-1-bencil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitril (mezcla).

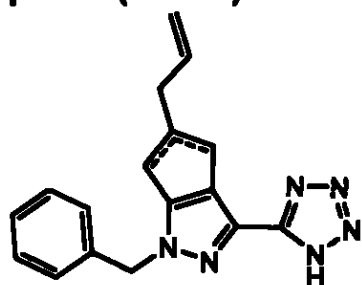
210

297



A una solución del éster del ácido trifluorometansulfónico intermediario descrito en el Ejemplo 9.8 (114 mg, 0,307 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó tri-*n*-butil alil estaño (112 mg, 0,338 mmol), cloruro de litio (39 mg, 0,923 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (7,1mg, 0,006 mmol). Después de refluxar la mezcla de reacción durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo se concentró al vacío y se purificó sobre el cromatotrón utilizando un rotor de 2000-micrones (SiO₂) y acetato de etilo-hexanos 20% como eluyente para dar el producto deseado (33 mg).

Paso B: Preparación de 5-allyl-1-benzyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol y 5-allyl-1-benzyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,4-dihidro-cicl penta-pirazol (mezcla).



El compuesto se preparó a partir del intermediario obtenido en el paso A anterior utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 9.8, paso B.

Paso C. 5-propyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol.

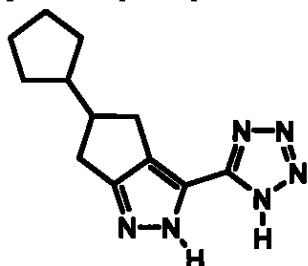
A una solución del intermediario del paso B (18 mg, 0,059 mmol) en metanol se agregaron unas pocas gotas de HCl concentrado hasta que la reacción se tomó homogénea. Se agregó Pd/C (1,8 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró

211

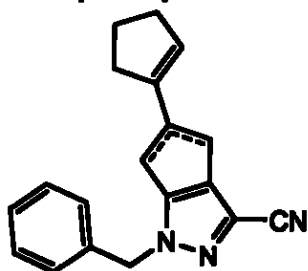
203

al vacío y se purificó por HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 3,06 (m, 2H), 2,97 (dd, $J=7,5$, 15,1 Hz, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-EM: 2,60 min; (M+H)=219,36.

Ejemplo 9.14: 5-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 13).



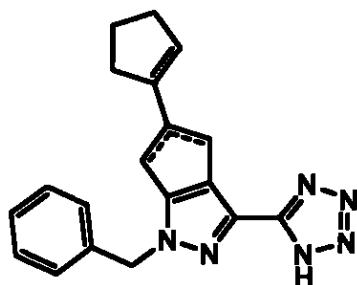
Paso A: Preparación de 1-bencil-5-ciclopent-1-enil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 1-bencil-5-ciclopent-1-enil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).



A una solución del intermediario de éster trifluorometansulfónico descrito en el Ejemplo 9.8 (185 mg, 0,501 mmol) en 1,4-dioxano se agregó ácido ciclopenten-1-il-borónico (62 mg, 0,551 mmol), fosfato de potasio (160 mg, .751 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0). La mezcla de reacción se calentó a 85°C. Después que se completó la reacción, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1N, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre el cromatotrón utilizando un rotor de 2000 micrones (SiO_2) y acetato de etilo-hexanos 20% como eluyente.

Paso B: Preparación del 1-bencil-5-ciclopent-1-enil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol y 1-bencil-5-ciclopent-1-enil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol (mezcla).

212

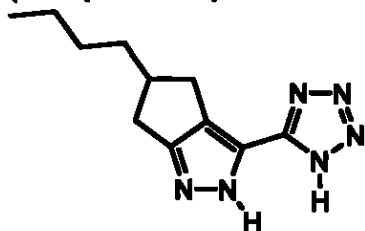


El compuesto se preparó a partir del intermediario obtenido en el paso A anterior utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 9.8, paso B.

Paso C. 5-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 13).

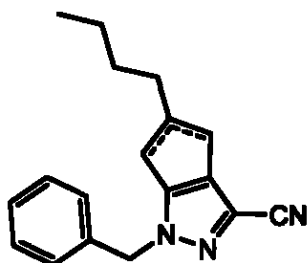
A una solución del intermediario del paso B (16 mg, 0,048 mmol) en metanol (2 ml) se agregó ácido fórmico (200 μ l). Se agregó negro de paladio (8,2 mg, 0,078 mmol), y la mezcla resultante se purgó con nitrógeno y se agitó durante 24 horas. Se agregó otra porción de negro de paladio (8,2 mg, 0,078 mmol). Después de agitar durante 48 horas, la reacción se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 3,1-2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (m, 2H). LC-EM: 2,99 min; (M+H)=245,46,

Ejemplo 9.15: 5-butil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 8).



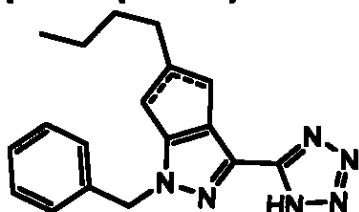
Paso A: Preparación de 1-bencil-5-butil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 1-bencil-5-butil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).

210



A una solución del intermediario del éster trifluorometansulfónico descrito en el Ejemplo 9.8 (180 mg, 0,486 mmol) en tolueno (3 ml) se agregó ácido n-butil borónico (99 mg, 0,973 mmol), K_2CO_3 (201 mg, 1,46 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$ (12 mg, 0,0146 mmol) y Ag_2O (225 mg, 0,973 mmol). Después de refluxar la mezcla de reacción durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo se concentró al vacío y se purificó sobre el cromatotrón utilizando un rotor de 2000 micrones (SiO_2) y desde 5% de acetato de etilo hasta 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar el producto deseado (52 mg).

Paso B: Preparación de 1-bencil-5-butil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol y 1-bencil-5-butil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol (mezcla).



El compuesto se preparó a partir del intermediario obtenido en el paso A anterior utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 9.8 paso B.

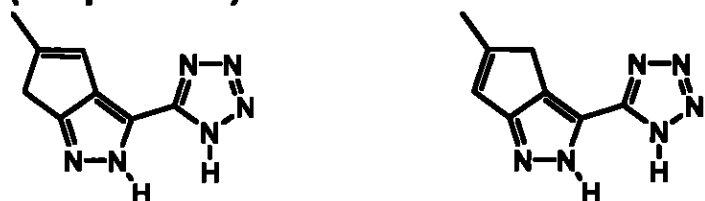
Paso C. 5-butil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol (compuesto 8).

El compuesto se preparó a partir del intermediario obtenido en el paso B anterior utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5 paso C. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,4 (m, 4H), 0,9 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-EM: 2,86 min; $(M+H)=233,34$.

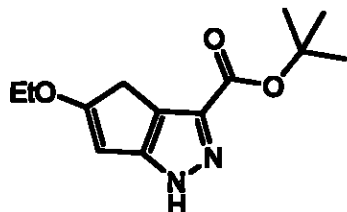
214

21

Ejemplo 9.16: 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 9) y 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 10).

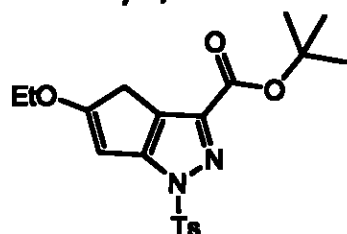


Paso A: Preparación de ter-butil éster del ácido 5-etoxi-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución en etanol (5 ml) del cetoéster (254 mg, 1,0 mmol), preparada a partir de 3-etoxiciclopentenona como en el paso A del Ejemplo 9.8 anterior, se agregó hidrato de hidrazina (34 μ l, 1,1 mmol), seguido de ácido acético (0,5 ml). Después de refluxar la mezcla de reacción durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 25% para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Paso B: Preparación de ter-butil éster del ácido 5-etoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.

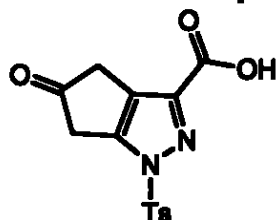


215

212

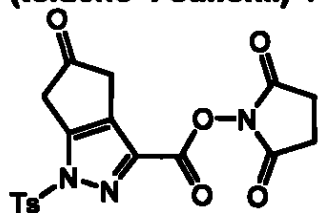
A una solución del intermediario de pirazol del paso A (275 mg, 1,1 mmol) anterior en CH_2Cl_2 (5 ml) se agregó piridina (178 μl , 2,2 mmol) y cloruro de p-tolueno sulfonilo (230 mg, 1,21 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 horas se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 10%.

Paso C: Preparación del ácido 5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución del intermediario del paso B anterior, (414 mg, 1,02 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2X). Este material se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior.

Paso D: Preparación de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



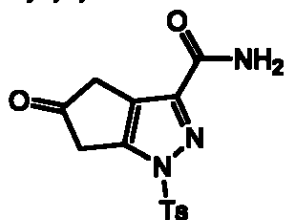
A una solución del intermediario del paso C anterior, (320 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agregó N-hidroxi succinimida (230 mg, 2,0 mmol) seguido de EDC (384 mg, 2,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de

218

213

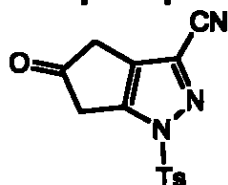
etilo (20 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado, solución y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido color amarillo.

Paso E: Preparación de amida del ácido 5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carboxílico.



A una solución del intermediario del paso D anterior, (380 mg, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó NH_4OH (14,8 N, 10,0 eq, 0,61 ml). Se formó un precipitado en forma inmediata. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterado y el precipitado se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite color amarillo.

Paso F: Preparación de 5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo.

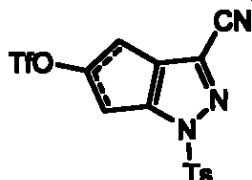


A una solución del intermediario del paso E anterior (0,91 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agregó cloruro cianúrico (334 mg, 2,0 mmol) en dos porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la reacción se templó vertiéndola en agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando de acetato de etilo-hexanos 25%. Se obtuvo un sólido color blanco.

217

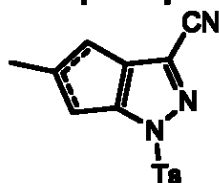
214

Paso G: Preparación de 3-clano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-5-Il éster del ácido trifluoro-metansulfónico y 3-clano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-5-Il éster del ácido trifluoro-metansulfónico (mezcla).



A una solución del intermediario del paso F (100 mg, 0,33mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C se agregó una solución de diisopropil amida de litio (0,33mmol, 166 μl , 2,0 M en THF) en THF (6 ml). Después de agitar la reacción a -78°C durante 30 minutos se agregó 2[N,N-Bis(trifluorometilsufonil)amina]-5-cloropiridina (195 mg, 0,496 mmol). La reacción se entibió hasta 0°C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se templó con solución de HCl 1N, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO_3 saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando 5% de acetato de etilo-hexanos como eluyente para dar 79 mg del producto deseado como una mezcla 4:1 de regioisómeros con doble enlace.

Paso H: Preparación de 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 5-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).

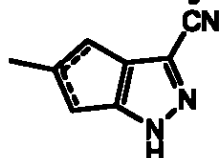


A una solución del intermediario del paso G anterior, (79 mg, 0,182 mmol) en tolueno (1,5 ml) se agregó cloruro de litio (39 mg, 0,912 mmol), tetrametil estaño (126 μL , 0,912 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0). Después de refluxar la

218

mezcla de reacción durante 45 minutos se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando acetato de etilo-hexanos 30% para dar (28 mg) el producto deseado.

Paso I: Preparación de 5-metil-1,6-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo y 5-metil-1,4-dihidro-ciclopentapirazol-3-carbonitrilo (mezcla).



A una solución del intermediario del paso H anterior, (28 mg, 0,093 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (93 μl , 0,093 mmol, 1,0 M en THF). Después de refluxar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) utilizando 30% de acetato de etilo-hexanos para dar un sólido color blanco.

Paso J: 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 9) y 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-yl)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol (compuesto 10).

A una solución del intermediario del paso I anterior (9,0 mg, 0,062 mmol) en 2-propanol (1 ml) se agregó agua (0,5 ml), azida de sodio (12 mg, 0,186 mmol) y bromuro de cinc (6,5 mg, 0,031 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a 90 °C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó HCl (1,5 ml, 3N). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado como una relación 2:1 de regiosómeros de doble enlace.

219

216

Isómero (a): ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 6,43 (bs, 1H), 3,3 (s, 2H), 2,2 (s, 3H).

Isómero (b): ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 6,58 (bs, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

LC-EM: 1,86 min, (M+H)=189,1.

A lo largo de la presente solicitud se mencionaron varias publicaciones, patentes y solicitudes de patentes publicadas. Las descripciones de estas publicaciones, patentes y solicitudes de patentes publicadas a las que se hace referencia en la presente, se incorporan a la presente en su totalidad. Las modificaciones y la extensión de las invenciones descritas que están dentro de la capacidad del experto en la técnica están dentro de la revelación anterior y de las reivindicaciones que siguen a continuación.

Si bien una variedad de vectores de expresión están disponibles para los expertos en la técnica, a los fines de la utilización de GPCRs humanos endógenos y no endógenos, se prefiere que el vector utilizado sea pCMV. Este vector se incorporó a la American Type Culture Collection (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) conforme a las disposiciones del Tratado de Budapest "Treaty for the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedure" (Tratado para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los fines del Procedimiento para Patentes). Se ensayó el ADN a través de la ATCC y se determinó su viabilidad. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito al pCMV: ATCC #203351.

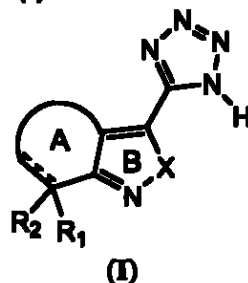
220

217

REVINDICACIONES

Habiendo así descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la cual:

X es NH o O;

R₁ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, tioxí, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄;

R₂ se selecciona del grupo integrado por H, halógeno, hidroxí, tioxí, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o R₂ está ausente;

--- es un enlace simple cuando R₂ está presente, o --- es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y

El Anillo A es un anillo carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxí, tioxí, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

221

alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, haloalquilsulfinilo C₁₋₄ y haloalquilsulfonilo C₁₋₄; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

X es NH;

R₁ es H o hidroxilo;

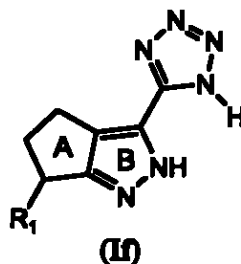
R₂ es H o está ausente;

--- es un enlace simple cuando R₂ es H, o --- es un doble enlace cuando R₂ está ausente; y

el Anillo A es un anillo carbocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (If):



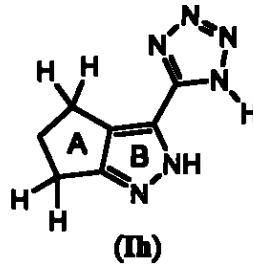
en la cual:

R₁ es H o hidroxilo; y

el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionado del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

219

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):

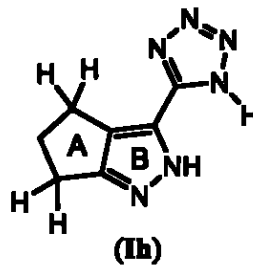


en la cual:

el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o

su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

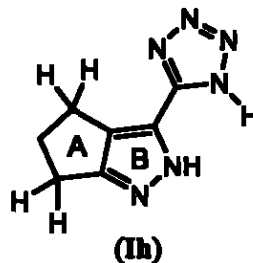
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):



en la cual:

el Anillo A está no sustituido o está sustituido con etilo; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ih):



en la cual:

el Anillo A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo integrado por halógeno, *n*-propilo, *n*-butilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₅; o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

223

220

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 6-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,6-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

224

221

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4-dihidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-propoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-isobutoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-butoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-6-ol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

-228

222

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,5-difluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-etoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol o su sal, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico.
27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal por medio de terapia en el cual dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para el tratamiento de aterosclerosis del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en un método para elevar las HDL del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

226

223

33. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.
34. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo seleccionado del grupo integrado por dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
35. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.
36. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para su uso en el incremento de las HDL en un individuo.
37. Un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

p: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

227



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] 95
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia