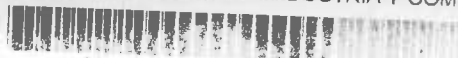


JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-118221-00002-0000

2008-01-31 16:41:28

REGISTRACIONES PATENTARIAS DE INVENCIÓN Y DISEÑO INDUSTRIAL

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "ARIL Y HETEROARIL
DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL
METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS".-Clase C07D 401/12.-
Expediente número 06-118.221.-

1. Me refiero a mi memorial de 29 de Enero de 2008.
2. Por medio del presente memorial, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, los cuales reemplazan a los originalmente presentados y en los que se han realizado los siguientes cambios:
 - (a) Modificaciones de forma, atendiendo a la corrección de errores involuntarios de carácter tipográfico que se presentaron durante la preparación del texto original al idioma español:
 - Las estructuras químicas de la tabla A de la descripción (páginas 70 a 94) se encontraban superpuestas sobre la columna "Ejemplo No.", y no permitían ver el número del compuesto asignado. Este error se ha corregido para permitir la correcta visualización de la numeración.
 - Las estructuras químicas de la tabla B de la descripción (página 95 a 125) se encontraban superpuestas sobre la columna "Ejemplo No.", y no permitían ver el número del compuesto asignado. Este error se ha corregido para permitir la correcta visualización de la numeración.

402
402

(b) Modificaciones al capítulo reivindicatorio que se describen a continuación:

- Las reivindicaciones 2, 3, 13, 28, 29, 34, 36, 39 y 40 originalmente presentadas fueron canceladas.
- Se agregaron las nuevas reivindicaciones 34 a 40, cuyo sustento se encuentra en las páginas 16 y 17 de la descripción.
- Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 41 a 46, las cuales se encuentran debidamente sustentadas en las páginas 13 a 15 de la descripción.
- Se adicionó la reivindicación 47, cuyo soporte se encuentra en las páginas 16 y 17 de la descripción.

Cambios

- De acuerdo con las cancelaciones descritas en el punto anterior, las reivindicaciones restantes fueron reenumeradas y sus dependencias también fueron corregidas de conformidad con este hecho.
- Las reivindicaciones fueron adicionalmente modificadas para proteger no solo los compuestos enunciados sino también a las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos aceptables para uso farmacéutico, tal como se establece en la página 8 de la descripción.
- Se modificó la reivindicación 1 de la siguiente forma:
 - La definición de A₁ y A₂ se modificó de manera que ambos son -CH₂CH₂- opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos metilo (ver reivindicación 2 originalmente presentada y que fue cancelada)
 - La definición de E fue modificada para eliminar C (ver reivindicación 3 originalmente presentada y que fue cancelada)

427
(43)

- La definición de W fue modificada para eliminar N
 - La definición de Z fue modificada para eliminar CR₈;
 - La definición de Ar fue modificada para reemplazar "arilo o heteroarilo" por grupos arilo y heteroarilo específicos. El sustento de esta modificación se encuentra en las páginas 24 y 30 de la descripción.
 - La definición de R₂ fue limitada de acuerdo con las reivindicaciones 15 y 16 originalmente presentadas. El sustento de esta modificación se encuentra en las páginas 55 y 56 de la descripción.
- En la reivindicación 19 (reivindicación 22 originalmente presentada) se cancelaron los siguientes compuestos:
 - éster isobutílico del ácido (2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico; (Página 269, línea 9)
 - N-etil-3-fluoro-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida; (Página 271, línea 5)
 - 3-fluoro-N-isopropil-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida; (Página 271, línea 7)
 - N-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-N'-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-N'-metil-pirimidin-4,6-diamina; (Página 275, línea 8)
 - éster isobutílico del ácido 4-({[2-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico; (Página 276, línea 13)

Se modificó adicionalmente la reivindicación 19 (reivindicación 22 originalmente presentada) para corregir el compuesto nombrado incorrectamente **éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico** en la página 274, línea 1; por el nombre correcto **éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico**; consistente con la descripción en la página 85 (compuesto A77).

424

Así mismo, en esta reivindicación se agregó el compuesto:

éster ter-butílico del ácido 4-([6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]metil-amino)-metil)-piperidin-1-carboxílico; que corresponde al compuesto A13 que se encuentra en la Tabla A, página 72 de la descripción.

- Se cancelaron los siguientes compuestos de la nueva reivindicación 20 (reivindicación 23 originalmente presentada):
 - (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; (Página 276, línea 22)
 - éster isopropílico del ácido 4-{6-[metil-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; (Página 282, línea 5)
 - éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 282, línea 7)
 - éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 282, línea 9)
 - éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 282, línea 11)
 - éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 282, línea 13)
 - éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bencenosulfonil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 283, línea 9)

- éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 283, línea 17)
- éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 283, línea 25)
- éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 284, línea 1)
- éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; (Página 284, línea 15)
- éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 284, línea 17)
- éster isopropílico del ácido 4-{6-[(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; (Página 284, línea 25)
- éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; (Página 285, línea 1)
- éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; (Página 285, línea 21)
- éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 285, línea 23)
- éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 285, línea 25)

426

- éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 287, línea 23)
- éster ter-butílico del ácido 4-[5-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 287, línea 25)
- éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 288, línea 1)
- éster isopropílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 288, línea 7) y
- éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 288, línea 9)

Se modificó adicionalmente la reivindicación 20 (reivindicación 23 originalmente presentada) para corregir el compuesto nombrado incorrectamente **éster ter-butílico del ácido 4-{6-[acetil-(4-metansulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico**, por el nombre correcto **éster isopropílico del ácido 4-{6-[acetil-(4-metansulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico** en la página 286, línea 1, cuyo sustento se encuentra en la página 120 (compuesto B132) de la descripción.

- En la reivindicación 21 (reivindicación 24 originalmente presentada) se cancelaron los siguientes compuestos:
 - éster isopropílico del ácido 4-(6-{6-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico; (Página 288, línea 16) y

- éster isopropílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico; (Página 288, línea 24)

Así mismo, en la reivindicación 21 (reivindicación 24 originalmente presentada) se agregó el siguiente compuesto:

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico, cuyo sustento se encuentra en la página 125 (compuesto B159) de la descripción.

- Se modificó la reivindicación 22 (reivindicación 25 originalmente presentada) de la siguiente forma:
 - En la definición de D se eliminó NR_2 ;
 - La definición de Q_1 se restringió solamente a NH;
 - En la definición de W se eliminó N;
 - La definición de Ar fue modificada para reemplazar "arilo o heteroarilo" por grupos arilo y heteroarilo específicos. El sustento de esta modificación se encuentra en las páginas 24 y 30 de la descripción.
 - La definición de R_2 fue limitada a algunos grupos de acuerdo a lo establecido en las páginas 55 y 56 de la descripción.
- En la reivindicación 28 (reivindicación 33 originalmente presentada) se eliminaron los siguientes compuestos:
 - 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina; (Página 294, línea 9)
 - éster etílico del ácido {4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético; (Página 294, línea 15)
 - (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (Página 294, línea 17)

- éster metílico del ácido {1-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-acético; (Página 294, línea 21)
- éster etílico del ácido 3-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propiónico; (Página 294, línea 23)
- (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (Página 295, línea 7)
- (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (Página 295, línea 9)
- (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-(6-{4-[2-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; (Página 295, línea 15)
- 2,5-difluoro-4-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-benzonitrilo; (Página 295, línea 21)

Finalmente, de manera especial, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, toda vez que las mismas solamente obedecen a aclarar la descripción y limitar aún más el alcance del capítulo reivindicatorio, y a subsanar algunos errores evidentes ocurridos durante la preparación del texto final que fue originalmente presentado.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo número 08-6.532, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (c) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los documentos originalmente presentados con la solicitud de 22 de Noviembre de 2006, en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

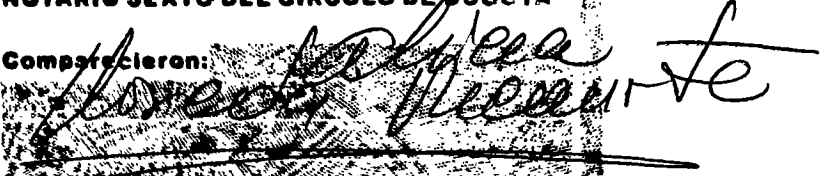
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 29 ENE 2008
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron: 

quien (es) exhibió(eron) un(a) C.C. 39.690.713
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**,
sociedad existente y organizada de conformidad con
las leyes del Estado de Delaware, USA.

Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego,
California 92121, Estados Unidos de América..

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: San Diego, Estado de California, USA.

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. ☐ Otro ☐

☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

06-118.221

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificación al capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No. 08-6.532

Fecha 24-01-2008

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

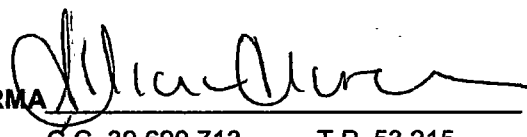
☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 6,532
FECHA : ENERO 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-118221- -00002-0000

Fecha: 2008-01-31 15:41:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act 329 CTG INFORMACION Folios. 296

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	663753	24/01/2008	7,231,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

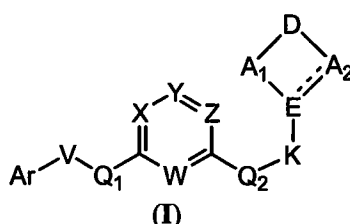
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES
DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos aril y heteroaril derivados sustituidos de Fórmula (I) que son moduladores del metabolismo, especialmente de la actividad de un GPCR, referido aquí como RUP3.



En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo y sus complicaciones, tales como diabetes y obesidad.

433
43

**ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES
DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS
CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a ciertos aril y heteroaril derivados sustituidos que son moduladores del metabolismo de la glucosa. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo y sus complicaciones, tales como diabetes y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es una enfermedad severa que aflige a más de 100 millones de personas en el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos y se diagnostican 600.000 nuevos casos por año.

Diabetes mellitus es un término diagnóstico para un grupo de trastornos caracterizados por homeostasis anormal de la glucosa que da por resultado una cantidad elevada de glucosa en sangre. Hay muchos tipos de diabetes, pero el más común es el Tipo I (también denominado diabetes mellitus insulino dependiente o IDDM) y el Tipo II (también denominado diabetes mellitus no insulino dependiente o NIDDM).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es igual; sin embargo, todos los que padecen diabetes tienen dos cosas en común: producción excesiva producción de glucosa por el hígado y escasa capacidad o ninguna, para extraer glucosa de la sangre hacia las células, donde se transforma en el principal combustible del organismo.

C. 212612
D. P. G.

Las personas que no padecen diabetes dependen de la insulina, una hormona elaborada por el páncreas, para extraer la glucosa de la sangre hacia las células del organismo. Pero las personas con diabetes no producen insulina o no

pueden usar en forma eficiente la insulina que producen; en consecuencia, no pueden incorporar la glucosa a las células, la glucosa se acumula en la sangre y genera un estado denominado hiperglucemia y con el tiempo puede causar severos problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, por lo general caracterizado por hiperglucemia, comprende alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas causadas por ausencia o marcada reducción de la secreción de insulina y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías de los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético.

Las personas con IDDM, que representan aproximadamente 5% a 10% de quienes padecen diabetes, no producen insulina y en consecuencia se deben inyectar insulina para mantener normales los niveles de glucosa sanguínea. La IDDM se caracteriza por niveles bajos o indetectables de producción de insulina endógena causados por destrucción de las células β productoras de insulina del páncreas, la característica que mejor distingue la IDDM de la NIDDM. La IDDM, antes denominada diabetes de inicio juvenil, afecta por igual a adultos jóvenes y mayores.

Aproximadamente 90 a 95% de las personas con diabetes tienen el Tipo II (o NIDDM). Los sujetos con NIDDM producen insulina, pero las células de sus organismos son resistentes a la insulina: las células no responden adecuadamente a la hormona, por lo que se acumula glucosa en la sangre. La NIDDM se caracteriza por una relativa disparidad entre la producción endógena de insulina y los requerimientos de insulina, conducentes a la elevación de los niveles de glucosa en sangre. A diferencia de IDDM, siempre hay algo de producción endógena de insulina

en NIDDM; muchos pacientes con NIDDM tienen niveles normales o aún elevados de insulina en sangre, mientras que otros pacientes con NIDDM tienen producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. et al. *N. Engl. J. Med.* 308, 65–71 (1983)). La mayoría de las personas con diagnóstico de NIDDM tienen 30 años de edad o más y la mitad del total de casos nuevos tienen 55 años o más. En comparación con los blancos y los asiáticos, la NIDDM es más común entre americanos nativos, americanos africanos, latinos e hispanicos. Además, el inicio puede ser insidioso o incluso clínicamente inaparente, por lo que el diagnóstico es difícil.

La lesión patogénica primaria en NIDDM aún es elusiva. Muchos autores sugieren que la resistencia primaria a la insulina de los tejidos periféricos es el evento inicial. Los estudios de epidemiología genética apoyan esta visión. De modo similar, se ha argumentado que las anomalías de la secreción de insulina son el principal defecto en NIDDM. Es probable que ambos fenómenos son importantes contribuyentes al proceso de la enfermedad (Rimoin, D. L., et. al. *Emere y Rimoin: Principles and Practice of Medical Genetics* 3rd Ed. 1:1401–1402 (1996)).

Muchas personas con NIDDM tienen estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente 20% más que el peso recomendado para su altura y constitución física. Además, la obesidad se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con NIDDM, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad y diabetes se cuentan entre los problemas de salud humanos más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados, un tercio de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos, el porcentaje de personas obesas ha aumentado del 25% a fines de la década de 1970, al 33% a comienzos de la década de 1990. La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo de NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general, se considera obeso todo sujeto que pesa al menos 20% más del

436
436

peso recomendado para su altura y constitución física. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en sujetos con el 30% de sobrepeso y las tres cuartas partes de los pacientes con NIDDM tienen sobrepeso.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético y se correlaciona en gran medida con resistencia a la insulina y diabetes en animales de experimentación y humanos. Sin embargo, no son claros los mecanismos moleculares que intervienen en los síndromes de obesidad-diabetes. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento de la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege a los pacientes contra la hiperglucemia (Le Stunff, et al. *Diabetes* 43, 696–702 (1989)). Sin embargo, después de varias décadas, la función de las células β se deteriora y se desarrolla diabetes no insulino dependiente en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505–509 (1989)) y (Brancati, F. L., et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957–963 (1999)). Dada esta elevada prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha transformado en consecuencia en el principal factor de riesgo de NIDDM (Hill, J. O., et al., *Science* 280, 1371–1374 (1998)). Sin embargo, aún se desconocen los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a la alteración de la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasas.

En general se determina la clasificación de una persona como que posee sobrepeso o es obesa en base a su índice de masa corporal (BMI), que se calcula dividiendo el peso corporal (kg) por el cuadrado de la altura (m^2). En consecuencia, las unidades de BMI son kg/m^2 y es posible calcular el rango de BMI asociado con mortalidad mínima en cada década de vida. Se define sobrepeso como BMI en el rango de 25–30 kg/m^2 y la obesidad tiene un BMI superior a 30 kg/m^2 (ver TABLA más adelante). Hay problemas con esta definición, pues no tiene en cuenta la proporción de masa corporal que es

437
237

músculo, en relación con grasa (tejido adiposo). Para tener esto en cuenta, también se puede definir la obesidad en base al contenido de grasa corporal: superior al 25% y 30% en varones y mujeres, respectivamente.

CLASIFICACIÓN DEL PESO POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL (BMI)

BMI	CLASIFICACIÓN
< 18,5	Subpeso
18,5–24,9	Normal
25,0–29,9	Sobrepeso
30,0–34,9	Obesidad (Clase I)
35,0–39,9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad extrema (Clase III)

A medida que aumenta BMI hay mayor riesgo de muerte por diversas causas, con independencia de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes que cursan con obesidad son las enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (en particular cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha demostrado que aún una reducción modesta del peso corporal se puede corresponder con una reducción significativa del riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca congestiva.

Los compuestos comercializados como agentes antiobesidad incluyen Orlistat (XENICALTM) y Sibutramina. Orlistat (un inhibidor de lipasas) inhibe directamente la absorción de grasas y tiende a producir una elevada incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inocuos) tales como diarrea. Sibutramina (un inhibidor mixto de la recaptación de 5-HT/noradrenalina) puede aumentar la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en algunos pacientes. Se ha informado que los inhibidores de la captación/liberación de

serotonina fenfluramina (PondiminTM) y dexfenfluramina (ReduxTM) disminuyen la ingesta de alimentos y el peso corporal durante un periodo prolongado (superior a 6 meses). Sin embargo, ambos productos fueron retirados después de informes de evidencias preliminares de anomalías de las válvulas cardíacas asociadas con su uso. En consecuencia, hay una necesidad para el desarrollo de un agente antiobesidad más seguro.

La obesidad aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar también enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa y la insuficiencia cardíaca están en el frente de las complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad. Se estima que si toda la población tuviera el peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25% y el riesgo de t insuficiencia cardíaca y de accidentes cerebrovasculares, en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en sujetos de menos de 50 años de edad con el 30% de sobrepeso. El paciente con diabetes enfrenta una expectativa de vida reducida en un 30%. Tras la edad de 45 años, las personas con diabetes tienen una probabilidad de aproximadamente tres veces superior que las personas sin diabetes de tener cardiopatía significativa y hasta cinco veces más probable de tener un accidente cerebrovascular. Estos hallazgos destacan las interrelaciones entre factores de riesgo de NIDDM y enfermedad cardíaca coronaria y el valor potencial de un abordaje integrado de la prevención de estas afecciones basado en la prevención de la obesidad (Perry, I. J., et al., *BMJ* 310, 560–564 (1995)).

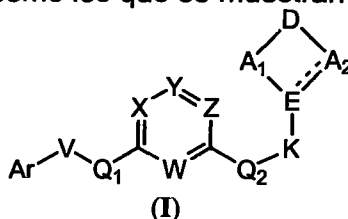
También se ha vinculado a la diabetes en el desarrollo de enfermedad renal, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, ocurre cuando se lesiona el “mecanismo de filtrado” del riñón y la proteína se filtra a la orina en cantidades excesivas y por último se produce falla renal. La diabetes también es una causa importante de daño de la

retina, en la parte posterior del ojo y aumento del riesgo de cataratas y glaucoma. Por último, se asocia la diabetes con el deterioro nervioso, en especial en las piernas y los pies, que interfiere con la capacidad de sentir dolor y contribuye a la aparición de infecciones severas. En conjunto, las complicaciones de la diabetes son una de las principales causas de muerte del país.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que se unen y modulan la actividad de un GPCR, denominado en la presente a **RUP3**, y sus usos. Tal como se usa en la presente, el término **RUP3** incluye las secuencias humanas que se encuentran en el número de acceso de GeneBank AY288416, sus variantes alélicas naturales, los ortólogos de mamíferos y sus mutantes recombinantes. Un **RUP3** humano de preferencia para el uso en la búsqueda y la prueba de los compuestos de la invención se provee en la secuencia de nucleótidos de Sec. ID.No:1 y la correspondiente secuencia de aminoácidos en Sec. ID.No:2.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos aril y heteroaril derivados sustituidos tales como los que se muestran en la fórmula (I):



o una sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico de los mismos;

donde:

A₁ y A₂ son independientemente alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y carboxi;

D es CR₁R₂ o NR₂, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxilo;

440
A20

E es N, C o CR₃, en donde R₃ es H o alquilo C₁₋₆;

— — — es un enlace simple cuando E es N o CR₃ o un doble enlace cuando E es C;

K está ausente, es un grupo cicloalquileo C₃₋₆ o alquileo C₁₋₃, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno;

Q₁ es NR₄, O, S, S(O) o S(O)₂, en donde R₄ es H, acilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonamida, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-tiocarboxamida, alquil C₁₋₆-tioureílo, alquil C₁₋₆-ureílo, amino, dialquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆-carboxamida, dialquil C₁₋₆-sulfonamida, dialquil C₁₋₆-tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆-sulfinilo, haloalquil C₁₋₆-sulfonilo, haloalquil C₁₋₆-tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q₂ está ausente, es NR₅ u O, en donde R₅ es H, acilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₃, donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonamida, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-tiocarboxamida, alquil C₁₋₆-tioureílo, alquil C₁₋₆-ureílo, amino, dialquil C₁₋₆-amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆-carboxamida, dialquil C₁₋₆-sulfonamida, dialquil

441

C₁₋₆tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfínilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

W es N o CH;

X es N o CR₆;

Y es N o CR₇;

Z es N o CR₈;

V está ausente, es heteroalquileo C₁₋₃ o alquileo C₁₋₃ en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno;

R₆, R₇ y R₈ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquínilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfínilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfínilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde dicho alquénilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquínilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfínilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil

442

C₁₋₆tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, acil C₁₋₆sulfonamida, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C₁₋₆amino, carbamimidoílo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxo-cicloalquilo C₃₋₆, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tior; y donde cada R₉ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, acil C₁₋₆sulfonamida, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil

443
443

C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tiocarboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tior; o dos grupos R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, cicloalquenilo de 5, 6 ó 7 miembros o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C₁₋₆amino, carbamimidoílo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, cicloalcoxi C₃₋₇carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, heteroarilo, heteroarilalquileno C₁₋₃, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterocíclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆tiocarboxamida, alquil C₁₋₆tioureílo, alquil C₁₋₆ureílo, amino, arilo, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida,

444

carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, dialquil C₁₋₆tio-carboxamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquilC₁₋₆ sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro y donde alquilo C₁₋₆ está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆ureílo, amino, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, dialquil C₁₋₆carboxamida, dialquil C₁₋₆sulfonamida, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquil C₁₋₆sulfinilo, haloalquil C₁₋₆sulfonilo, haloalquil C₁₋₆tio, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

Un aspecto de la presente invención corresponde a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende la administración al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para disminuir la ingesta de alimentos de un individuo que comprende la administración al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para inducir saciedad en un individuo que comprende la administración al individuo que lo

11/15
445

necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos de controlar o disminuir el aumento de peso de un individuo que comprende la administración al individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para modular un receptor **RUP3** en un individuo comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas formas de realización, el compuesto es un agonista del receptor **RUP3**. En algunas formas de realización, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingesta de alimentos del individuo.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en el individuo.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso del individuo.

446
44

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para su uso en la disminución de la ingesta de alimento en un individuo.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para su uso en la inducción de saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para su uso en el control o la disminución del aumento de peso en un individuo.

Un aspecto de la presente invención corresponde a un compuesto de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de un organismo humano o animal mediante la terapéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde a un compuesto de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo de un organismo humano o animal mediante la terapéutica.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a métodos en donde el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas formas de realización, el humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

447

En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un humano.

En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo 2, diabetes idiopática tipo 1 (Tipo 1b), diabetes latente autoinmune en adultos (LADA), diabetes de inicio temprano tipo 2 (EOD), diabetes atípica de inicio juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la edad madura (MODY), diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardíaca coronaria, accidente vascular isquémico, restenosis tras angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (p. ej. necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia posprandial, condiciones de deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de deterioro de la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias periféricas, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardíaca coronaria, angina pectoris, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, restenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, deterioro del metabolismo de la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa, afecciones por intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y el tejido conectivo, ulceraciones de los pies y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y deterioro de la resistencia vascular.

En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa,

448
449

resistencia a insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X.

Un aspecto de la presente invención corresponde a un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto, como se describe en la presente y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Las invenciones descritas en la presente solicitud fueron realizadas por Arena Pharmaceuticals, Inc., como resultado de las actividades llevadas a cabo de acuerdo con el alcance del acuerdo de investigación conjunta del 20 de diciembre de 2004 entre Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. y Arena Pharmaceuticals, Inc.

El solicitante se reserva el derecho de excluir uno o más de los compuestos de cualquiera de las formas de realización de la invención. El solicitante también se reserva el derecho de excluir cualquier enfermedad, afección o trastorno de cualquiera de las formas de realización de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1A** muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos. Se analizó un total de 22 (veintidós) tejidos humanos.

446
449

La **Figura 1B** muestra el análisis de cADN Dot-Blot de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos.

La **Figura 1C** muestra el análisis de **RUP3** por RT-PCR con islotes de Langerhans de páncreas humanos aislados.

La **Figura 1D** muestra el análisis de la expresión de **RUP3** con ADNc de rata por RT-PCR.

La **Figura 2A** muestra un anticuerpo policlonal anti-**RUP3** preparado en conejos.

La **Figura 2B** muestra la expresión de **RUP3** en células β productoras de insulina de islotes pancreáticos.

La **Figura 3** muestra actividades funcionales *in vitro* de **RUP3**.

La **Figura 4** muestra una transferencia de ARN de **RUP3**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

La bibliografía científica que evolucionó alrededor de los receptores adoptó gran cantidad de términos para referirse a ligandos con diversos efectos sobre receptores. A los fines de claridad y consistencia se usan las siguientes definiciones en este documento de patente.

AGONISTAS significa residuos que interactúan con el receptor y lo activan, tal como el receptor **RUP3** e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los residuos activan la respuesta intracelular, tras fijarse al receptor o aumentar la unión de GTP a las membranas.

LAS ABREVIATURAS DE AMINOÁCIDOS usadas en la presente se exponen en la TABLA 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R

ASO

ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTOFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V

AS

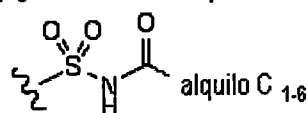
El término **ANTAGONISTAS** pretende significar residuos que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero no inactivan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y por lo tanto pueden inhibir las respuestas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

GRUPO, RESIDUO o RADICAL QUÍMICO:

El término “**acilo C₁₋₆**” se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo en donde la definición de alquilo es como se describe en la presente; algunos ejemplos incluyen, sin limitaciones, acetilo, propionilo, *n*-butanoílo, *iso*-butanoílo, *sec*-butanoílo, *t*-butanoílo (también denominado pivaloílo), pentanoílo y similares.

El término “**aciloxi C₁₋₆**” se refiere a un radical acilo adosado directamente a un átomo de oxígeno [–OC(=O)–alquilo C₁₋₆] en donde acilo tiene la misma definición como se describe en la presente; algunos ejemplos incluyen sin limitaciones acetiloxi [–OC(=O)CH₃], propioniloxi, butanoíloxi, *iso*-butanoíloxi, *sec*-butanoíloxi, *t*-butanoíloxi, y similares.

El término “**acilsulfonamida C₁₋₆**” se refiere a acilo C₁₋₆ adosado directamente al nitrógeno de la sulfonamida, en donde las definiciones de acilo C₁₋₆ y de sulfonamida tienen igual significado al que se describe en la presente y se puede representar una acil C₁₋₆ sulfonamida por la siguiente formula:



Algunas formas de realización de la presente invención son acilsulfonamida como acil C₁₋₅ sulfonamida, algunas formas de realización son acil C₁₋₄ sulfonamida, algunas formas de realización son acil C₁₋₃ sulfonamida y algunas formas de realización son acil C₁₋₂ sulfonamida. Ejemplos de una acilsulfonamida

482
R

incluye, sin limitaciones, acetilsulfamoilo $[-S(=O)_2NHC(=O)Me]$, propionilsulfamoilo $[-S(=O)_2NHC(=O)Et]$, isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo, y similares.

El término **"alquenilo C₂₋₆"** se refiere a un radical que contiene 2 a 6 carbonos en donde al menos está presente un doble enlace carbono-carbono, en algunas formas de realización son 2 a 4 carbonos, en algunas formas de realización son 2 a 3 carbonos y en algunas formas de realización tienen 2 carbonos. Se incluyen los isómeros *E* y *Z* en el término **"alquenilo."** Además, el término **"alquenilo"** incluye di- y trialquenilos. En consecuencia, si hay más de un doble enlace, entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o una mezcla de *E* y *Z*. Entre los ejemplos de un alquenilo se incluye vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo, y similares.

El término **"alcoxi C₁₋₆"** se refiere a un radical alquilo, tal como se define en la presente, adosado directamente a un átomo de oxígeno (es decir, $-O-$ alquilo C₁₋₆). Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, iso-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y similares.

El término **"alquilo C₁₋₆"** se refiere a un radical carbonado lineal o ramificado que contiene 1 a 6 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 5 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 4 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 3 carbonos y algunas formas de realización tienen 1 ó 2 carbonos. Entre los ejemplos de un alquilo se incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *t*-butilo, sec-butilo, *n*-pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo, neo-pentilo, pent-3-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 1,2-dimetil-prop-1-ilo, *n*-hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, neo-hexilo, 1-etil-2-metil-prop-1-ilo,

1,2,2-trimetil-prop-1-ilo, 1,1,2-trimetil-prop-1-ilo, 1-etil-1-metil-prop-1-ilo, 1,1-dimetil-but-1-ilo, 1,2-dimetil-but-1-ilo, 2,3-dimetil-but-1-ilo, 2,2-dimetil-but-1-ilo, 1,3-dimetil-but-1-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-pent-1-ilo, 3-metil-pent-1-ilo, y similares.

El término "**alquil C₁₋₆amino**" se refiere a un radical alquilo adosado directamente a un radical amino ($-\text{HN}-$ alquilo C₁₋₆) en donde el radical alquilo tiene el mismo significado como se describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen, sin limitaciones, metilamino (es decir, $-\text{HNCH}_3$), etilamino, *n*-propilamino, iso-propilamino, *n*-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, *t*-butilamino, y similares.

El término "**alquil C₁₋₆carboxamida**" o "**alquil C₁₋₆carboxamida**" se refiere a un único grupo alquilo C₁₋₆ adosado al nitrógeno de un grupo amida, en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. La alquil C₁₋₆carboxamida puede estar representada por lo siguiente:



Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N-n*-propilcarboxamida, *N-iso*-propilcarboxamida, *N-n*-butilcarboxamida, *N-sec*-butilcarboxamida, *N-iso*-butilcarboxamida, *N-t*-butilcarboxamida, y similares.

El término "**alquileo C₁₋₃**" se refiere a un grupo carbonado lineal divalente C₁₋₃. Entre los ejemplos de un grupo alquileo C₁₋₃ se incluye, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Otros ejemplos incluyen, $=\text{CH}-$, $=\text{CHCH}_2-$, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ en donde estos ejemplos se refieren generalmente a "A₂" cuando E es C (es decir, un átomo de carbono).

El término "**alquil C₁₋₆sulfinilo**" se refiere a un radical alquilo adosado directamente a un radical sulfóxido de fórmula: $-\text{S}(=\text{O})-$ en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los

434
454

ejemplos se incluye, sin limitaciones, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, t-butilo, y similares.

El término **"alquil C₁₋₆sulfonamida"** se refiere a los grupos



en donde alquilo C₁₋₆ tiene la misma definición como se describe en la presente.

El término **"alquil C₁₋₆sulfonilo"** se refiere a un radical alquilo adosado a un radical sulfona de fórmula: $-\text{S}(\text{O})_2-$ en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilo, y similares.

El término **"alquil C₁₋₆tio"** se refiere a un radical alquilo adosado a un sulfuro de fórmula: $-\text{S}-$ en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, metilsulfanilo (es decir, $\text{CH}_3\text{S}-$), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo, y similares.

El término **"alquil C₁₋₆tiocarboxamida"** se refiere a un radical alquilo adosado directamente a un grupo tiocarboxamida en el nitrógeno o en un carbono del tiocarbonilo y tienen las siguientes fórmulas respectivas:



en donde alquilo C₁₋₆ tiene la misma definición como se describe en la presente.

El término **"alquil C₁₋₆tioureílo"** se refiere al grupo de fórmula:

$-\text{NC}(=\text{S})\text{NH}-$ en donde uno o ambos nitrógenos son independientemente sustituidos con iguales o diferentes grupos alquilo C₁₋₆ y alquilo tiene la misma

definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos de un alquiltioureílo se incluyen, sin limitaciones, $\text{CH}_3\text{NHC(S)NH-}$, $\text{NH}_2\text{C(S)NCH}_3\text{-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NH-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NH-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NCH}_3\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(S)NH-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(S)NCH}_3\text{-}$, y similares.

El término "**alquil C_{1-6} ureílo**" se refiere al grupo de fórmula: -NC(=O)NH- en donde uno o ambos nitrógenos son independientemente sustituido con el mismo o diferente grupo alquilo C_{1-6} en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos de un alquilureílo se incluye, sin limitaciones, $\text{CH}_3\text{NHC(O)NH-}$, $\text{NH}_2\text{C(O)NCH}_3\text{-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NCH}_3\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NH-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NCH}_3\text{-}$ y similares.

El término " **C_{2-6} alquinilo**" se refiere a un radical que contiene 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), algunas formas de realización tienen 2 a 4 carbonos, algunas formas de realización tienen 2 a 3 carbonos y algunas formas de realización tienen 2 carbonos ($\text{-C}\equiv\text{CH}$). Entre los ejemplos de un alquinilo C_{2-6} se incluyen, sin limitaciones, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, y similares. El término alquinilo C_{2-6} incluye di y triinos.

El término "**amino**" se refiere al grupo -NH_2 .

El término "**arilo**" se refiere a un radical de anillo aromático que contiene anillos de 6 a 10 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen fenilo, naftilo, y similares.

El término "**arilcarbonilo**" se refiere a un grupo arilo adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo, en donde arilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye fenilcarbonilo (o también se denomina benzoílo), naftalen-1-carbonilo, naftalen-2-carbonilo, y similares.

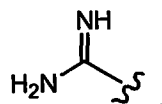
48
56

El término **"ariloxi"** se refiere a un grupo arilo adosado directamente a un átomo de oxígeno [es decir, aril-O-] en donde arilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, fenoxi, naftalen-1-iloxilo, naftalen-2-iloxi, y similares.

El término **"arilsulfonilo"** se refiere a un grupo arilo adosado directamente al azufre de un grupo sulfonilo [es decir, -S(=O)₂-] en donde arilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye bencensulfonilo, naftalen-1-sulfonilo, naftalen-2-sulfonilo, y similares.

El término **"alcoxi C₁₋₆carbonilo"** se refiere a un grupo alcoxi adosado directamente al carbono de un carbonilo y se puede representar por la fórmula -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, en donde el grupo alquilo C₁₋₆ es como se define en la presente. En algunas formas de realización, el grupo alcoxi C₁₋₆carbonilo se une además a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (p. ej., NC(=O)O-alquilo C₁₋₆). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, *iso*-propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *iso*-butoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo, *iso*-pentoxycarbonilo, *t*-pentoxycarbonilo, *neo*-pentoxycarbonilo, *n*-hexiloxycarbonilo, y similares.

El término **"carbamimidoílo"** se refiere a un grupo de la siguiente fórmula química:



El término **"carboxamida"** se refiere al grupo -C(=O)NH₂.

El término **"carboxi"** o **"carboxilo"** se refiere al grupo -CO₂H; también se denomina grupo ácido carboxílico.

El término **"ciano"** se refiere al grupo -CN.

El término **"cicloalquilo C₃₋₇"** se refiere a un radical de anillo saturado que contiene 3 a 7 carbonos; algunas formas de realización contienen 3 a 6 carbonos

49
25

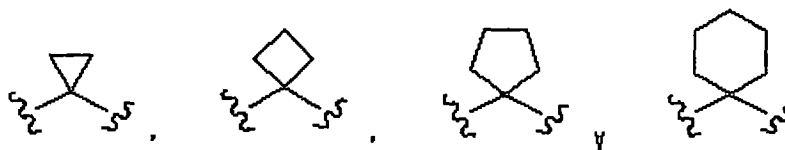
(“cicloalquilo C_{3-6} ”); algunas formas de realización contienen 3 a 5 carbonos (“cicloalquilo C_{3-5} ”); algunas formas de realización contienen 3 a 4 carbonos (“cicloalquilo C_{3-4} ”). Entre los ejemplos se incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término “cicloalquil C_{3-7} -alquileo- C_{1-3} ” se refiere a un grupo carbonado divalente de cadena lineal C_{1-3} unido a un grupo cicloalquilo C_{3-7} . Entre los ejemplos se incluye ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropil-etilo, 2-ciclobutil-etilo, 2-ciclopentil-etilo y similares.

El término “cicloalcoxi C_{3-7} ” se refiere a un cicloalquilo, como se define en la presente, adosado directamente a un átomo de oxígeno (es decir, $-O-$ cicloalquilo C_{3-7}). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y similares.

El término “cicloalcoxi C_{3-7} carbonilo” se refiere a un grupo cicloalcoxi C_{3-7} adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo y se puede representar por la fórmula: $-C(=O)O-$ cicloalquilo C_{3-7} , en donde el grupo cicloalcoxi C_{3-7} carbonilo está unido a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (p. ej., $NC(=O)O-$ cicloalquilo C_{3-7}). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, ciclopropoxycarbonilo, ciclobutoxycarbonilo, ciclopentoxycarbonilo y similares.

El término “cicloalquileo C_{3-6} ” se refiere a un radical divalente cicloalquilo, en donde cicloalquilo es como se define en la presente, que contiene 3 a 6 carbonos; algunas formas de realización contienen 3 a 5 carbonos; algunas formas de realización contienen 3 a 4 carbonos. En algunas formas de realización, los dos grupos unidos están sobre el mismo carbono, por ejemplo:

457
458

En algunas formas de realización, los dos grupos unidos están en diferentes carbonos.

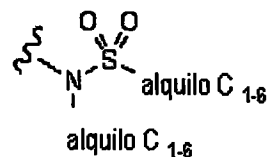
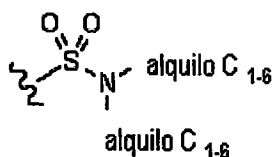
El término “**dialquil C₁₋₆amino**” se refiere a un amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales alquilo C₁₋₆ en donde radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen, sin limitaciones, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares.

El término “**dialquil C₁₋₆carboxamida**” se refiere a dos radicales alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes adosados a un grupo amida, en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Una dialquil C₁₋₆carboxamida se puede representar con los siguientes grupos:



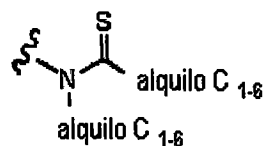
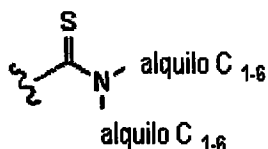
en donde C₁₋₆ tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos de una dialquilcarboxamida se incluye, sin limitaciones, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

El término “**dialquil C₁₋₆sulfonamida**” se refiere a dos radicales alquilo C₁₋₆, iguales o diferentes, adosados a un grupo sulfonamida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Una dialquil C₁₋₆sulfonamida se puede representar por los siguientes grupos:



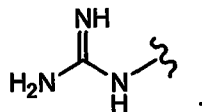
Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, dimetilsulfamoilo [$-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], etilmetilsulfamoilo, metanosulfonil-metil-amino [$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$], etil-metanosulfonil-amino [$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$] y similares.

El término “dialquil C_{1-6} tiocarboxamida” se refiere a dos radicales alquilo C_{1-6} , iguales o diferentes, adosado a un grupo tioamida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Un dialquil C_{1-6} tiocarboxamida se puede representar por los siguientes grupos:



Entre los ejemplos de dialquiltiocarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N,N*-dimiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida, y similares.

El término “guanidina” se refiere a un grupo con la siguiente fórmula química:



El término “haloalcoxi C_{1-6} ” se refiere a un haloalquilo, como se define en la presente, que está directamente asociado a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, difluorometoxi, trifluorometoxi (OCF_3), 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, y similares.

El término “haloalquilo C_{1-6} ” se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde el alquilo es sustituido con un halógeno hasta totalmente sustituido, a haloalquilo totalmente sustituido se puede representar por la fórmula $\text{C}_n\text{L}_{2n+1}$ en donde L es un halógeno y “n” es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y cuando está presente más de un halógeno pueden ser iguales y diferentes y seleccionados del grupo que

460

consiste en F, Cl, Br e I, en algunas formas de realización, halógeno es F. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo se incluyen, sin limitaciones, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares.

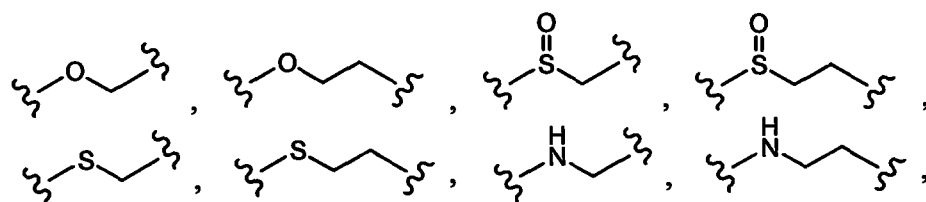
El término **"haloalquil C₁₋₆sulfinilo"** se refiere a un radical haloalquilo C₁₋₆ directamente adosado al azufre de un grupo sulfóxido de la fórmula: $-S(=O)-$, en donde el radical haloalquilo C₁₋₆ tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

El término **"haloalquil C₁₋₆sulfonilo"** se refiere a un radical haloalquilo directamente adosado al azufre de un grupo sulfona de fórmula: $-S(=O)_2-$ en donde haloalquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, y similares.

El término **"haloalquil C₁₋₆tio"** se refiere a un radical haloalquilo directamente adosado a azufre en donde el haloalquilo tiene el mismo significado como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, trifluorometiltio (es decir, CF_3S-), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, y similares.

El término **"halógeno"** o **"halo"** se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término **"heteroalquileno C₁₋₃"** se refiere a un alquileno unido a un heteroátomo seleccionado de $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ y $-NH-$. Algunos de los grupos representados entre los ejemplos incluyen, sin limitaciones, los de las siguientes fórmulas:



, y similares.

El término **"heteroarilo"** se refiere a un sistema de anillo aromático que puede ser un anillo único, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados en donde al menos un carbono del anillo es reemplazado por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo que consiste en O, S, N y NH. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluye, sin limitaciones, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1H-benzoimidazol, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, pirrol, indol y similares. Otros ejemplos incluyen, sin limitaciones, grupos heteroarilo de la TABLA 3, TABLA 4 y similares.

El término **"heteroarilalquileno C₁₋₃"** se refiere a un heteroarilo directamente adosado a un grupo alquileno, en donde heteroarilo y alquileno son iguales al que se describe en la presente. Entre los ejemplos de un heteroarilalquileno C₁₋₃ se incluye, sin limitaciones, isoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, isoxazol-5-ilmetilo, 2-isoxazol-3-il-etilo, 2-isoxazol-4-il-etilo, 2-isoxazol-5-il-etilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo, 2-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilo, 2-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-etilo y similares.

El término **"heteroarilcarbonilo"** se refiere a un grupo heteroarilo adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo, en donde heteroarilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye [1,2,4]oxadiazol-3-carbonilo, [1,2,4]oxadiazol-5-carbonilo, isoxazol-3-carbonilo, isoxazol-4-carbonilo, isoxazol-5-carbonilo, furan-2-carbonilo, furan-3-carbonilo, furan-4-carbonilo, furan-5-carbonilo, tiofen-2-carbonilo, tiofen-3-carbonilo, piridin-2-carbonilo, piridin-3-carbonilo, piridin-4-carbonilo, y similares.

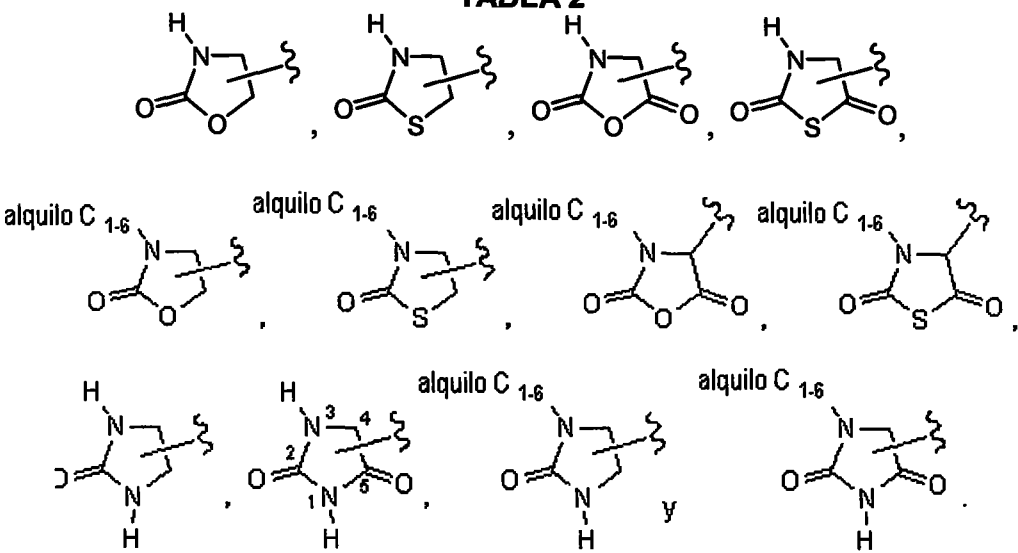
El término **"heteroariloxi"** se refiere a un grupo heteroarilo adosado directamente a un átomo de oxígeno [es decir, heteroaril-O-] en donde heteroarilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, [1,2,4]oxadiazol-3-iloxi, [1,2,4]oxadiazol-5-iloxi, isoxazol-3-iloxi, isoxazole-4-iloxi, isoxazol-5-iloxi, furan-2-iloxi, furan-3-iloxi, tiofen-2-iloxi, tiofen-3-iloxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, y similares.

El término **"heteroarilsulfonilo"** se refiere a un grupo heteroarilo adosado directamente al azufre del grupo sulfonilo [es decir, -S(=O)₂-] en donde heteroarilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, [1,2,4]oxadiazol-3-sulfonilo, [1,2,4]oxadiazol-5-sulfonilo, isoxazol-3-sulfonilo, isoxazol-4-sulfonilo, isoxazol-5-sulfonilo, furan-2-sulfonilo, furan-3-sulfonilo, tiofeno-2-sulfonilo, tiofeno-3-sulfonilo, piridin-2-sulfonilo, piridin-3-sulfonilo, piridin-4-sulfonilo, y similares.

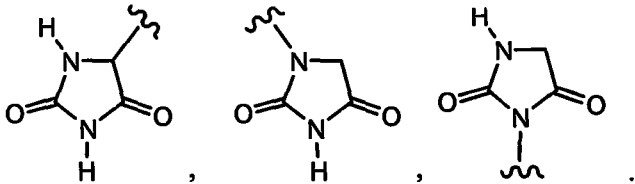
El término **"heterocíclico"** se refiere a un anillo carbonado no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalquenilo, como se define en la presente) en donde uno, dos o tres carbonos del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, sin limitaciones, del grupo que consiste en -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- y -NH- y los átomos de carbono del anillo son opcionalmente sustituidos con oxo o tiooxo, en consecuencia forman un grupo carbonilo o tiocarbonilo, respectivamente. El grupo heterocíclico puede ser un anillo que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen sin limitaciones aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, y similares. Se muestran ejemplos adicionales de grupos heterocíclico en la TABLA 2 siguiente:

463
X63

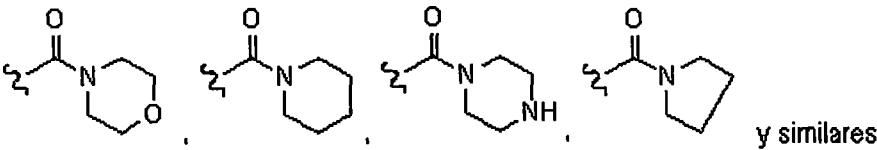
TABLA 2



Se entiende que cualquiera de los grupos heterocíclicos que se muestran en la presente se puede unir a cualquier carbono del anillo o nitrógeno del anillo, como lo permite la fórmula respectiva, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, un grupo 2,5-dioxo-imidazolidinilo se puede unir al carbono del anillo o a cualquiera de los nitrógenos del anillo, para dar las siguientes fórmulas, respectivamente:

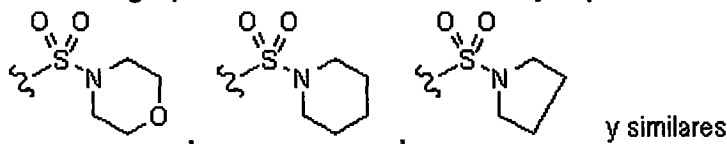


El término "heterocíclicocarboxamida" se refiere a un grupo heterocíclico, como se define en la presente, que tiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo y el nitrógeno del anillo se une directamente al carbono de un grupo carbonilo grupo que forma una amida. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones,



264
464

El término "**heterocíclicosulfonilo**" se refiere a un grupo heterocíclico grupo, como se define en la presente, que tiene al menos un nitrógeno del anillo y el nitrógeno del anillo está unido directamente al azufre de un grupo $-S(=O)_2-$ que forma un grupo sulfonamida. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones,



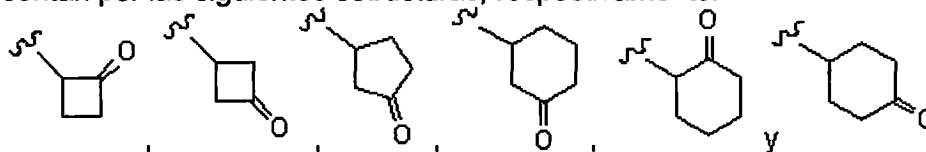
El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo $-OH$.

El término "**hidroxilamino**" se refiere al grupo $-NHOH$.

El término "**nitro**" se refiere al grupo $-NO_2$.

El término "**oxo**" se refiere generalmente a un doble enlace de oxígeno; en general "oxo" es una sustitución en un carbono y juntos forman un grupo carbonilo.

El término "**oxocicloalquilo C₃₋₆**" se refiere a un cicloalquilo C₃₋₆, como se define en la presente, en donde 1 ó 2 de los carbonos del anillo se sustituye con un grupo oxo, por lo que se forma un grupo carbonilo. Entre los ejemplos de grupos oxocicloalquilo se incluyen, sin limitaciones, 2-oxociclobutilo, 3-oxociclobutilo, 3-oxociclopentilo, 3-oxociclohexilo, 2-oxociclohexilo, 4-oxociclohexilo, y similares y se representan por las siguientes estructuras, respectivamente:



El término "**fenoxi**" se refiere al grupo C_6H_5O- .

El término "**fenilo**" se refiere al grupo C_6H_5- .

El término "**sulfonamida**" se refiere al grupo $-S(=O)_2NH_2$.

El término "**ácido sulfónico**" se refiere al grupo $-SO_3H$.

El término "**tiol**" se refiere al grupo $-SH$.

COMPOSICIÓN significa un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo y sin limitaciones, una composición

farmacéutica es una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

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

PONER EN CONTACTO significa juntar los residuos indicados, en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. En consecuencia, "poner en contacto" un receptor **RUP3** con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, por ejemplo un humano, en donde un receptor **RUP3**, además de, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor **RUP3**.

QUE NECESITA TRATAMIENTO tal como se usa en la presente se refiere a un juicio realizado por un prestador de salud (p. ej. médico, enfermera, practicante de enfermería, etc. En el caso de humanos; veterinario en el caso de animales, incluso mamíferos no humanos) que un individuo o un animal requiere o se beneficiaría con el tratamiento. Este juicio se realiza en base a diversos factores que forman parte de la pericia del prestador de salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo está enfermo o se enfermará, como consecuencia de una enfermedad, condición o trastorno que se puede tratar con los compuestos de la invención. El término "tratamiento" también se refiere a la alternativa de "profilaxis." Por lo tanto, en general, "que necesita tratamiento" se refiere al juicio del prestador de salud de que el individuo realmente está enfermo, en consecuencia, los compuestos de la presente invención se usan para aliviar, inhibir o reducir la enfermedad, condición o trastorno. Además, la frase también se refiere, como alternativa, al juicio del prestador de salud de que el individuo se

416
406

enfermará. En este contexto, los compuestos de la invención se usan en forma protectora o preventiva.

INDIVIDUO, tal como se usa en la presente, se refiere a cualquier animal, incluso mamíferos, de preferencia ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ganado ovino, caballos o primates y con mayor preferencia humanos.

INHIBIR o QUE INHIBE, en relación con el término "respuesta" significa que una respuesta disminuye o se previene en presencia de un compuesto, en oposición a la ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS significa residuos que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutiva activada del receptor y que inhibe la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel normal de base de la actividad observada en ausencia de agonistas o agonistas parciales o disminuye la unión de GTP a las membranas. De preferencia, la respuesta intracelular de base está inhibida en presencia del agonista inverso en al menos 30%, con mayor preferencia en al menos 50% y con mayor preferencia en al menos 75%, comparado con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO significa una molécula endógena específica para un receptor endógeno natural.

Tal como se usa en la presente, los términos **MODULAR o QUE MODULA** significan la referencia a un aumento o disminución en cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula en particular.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, por lo que la composición es susceptible de ser investigada respecto de un resultado eficaz específico en un mamífero (por ejemplo, sin limitaciones, un humano). Los expertos en el arte comprenderán y

167

apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene el resultado eficaz buscado, en base a las necesidades del artesano.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA, tal como se usa en la presente se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

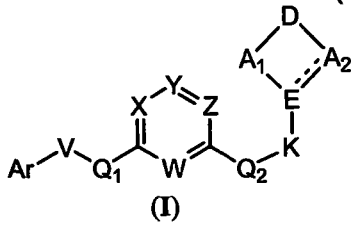
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimentar o expresar la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o expresa la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología) y

(3) Aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o expresa la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Compuestos de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos aril y heteroaril derivados sustituidos que se muestran en la fórmula (I):



48
400

o una sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptables para uso farmacéutico del mismo; donde Ar, V, Q₁, Q₂, K, E, — — —, A₁, A₂, D', W, X y y Z tienen las mismas definiciones como se describen en la presente, *supra* e *infra*.

Se aprecia que ciertas propiedades de la invención, que por claridad se describen en el contexto de distintas formas de realización, también se pueden proveer en combinación con una única forma de realización. Por otra parte, diversas propiedades de la invención que se describen por brevedad en el contexto de una única forma de realización, también se pueden proveer por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Tal como se usa en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico es reemplazado por un sustituyente o grupo distinto de hidrógeno, el sustituyente o grupo distinto de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo también está sustituido con otro sustituyente o grupo. Cuando uno de los grupos químicos de la presente está "sustituido" puede tener hasta la totalidad de la valencia de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede ser sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede ser sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede ser sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede ser sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 sustituyentes, y similares. De modo similar, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta la cantidad total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, éstos pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Se entiende en la presente que cuando se dice que un residuo es sustituido, se entiende que dicho residuo es el recitado en la lista de variables precedente. Por ejemplo, cuando un grupo alquilo C₁₋₆ está sustituido con un

sustituyente seleccionado de otro alquilo C_{1-6} y otros sustituyentes, subsecuente al término de "en donde alquilo C_{1-6} está además opcionalmente sustituido" se refiere al sustituyente alquilo C_{1-6} inmediatamente precedente, en oposición al grupo alquilo C_{1-6} original; de modo tal que el alquilo C_{1-6} original puede estar sustituido con otro alquilo C_{1-6} que en sí mismo es además opcionalmente sustituido.

Se entiende y aprecia que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y en consecuencia pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca a todos dichos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo, sin limitaciones, los racematos. En consecuencia, algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos de fórmula (I) y las fórmulas usadas en esta memoria descriptiva que son *R* enantiómeros. Además, algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos de fórmula (I) y fórmulas usadas en esta memoria descriptiva que son *S* enantiómeros. Cuando hay más de un centro quiral, por ejemplo dos centros quirales, entonces, algunas formas de realización de la presente invención incluyen compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entiende que los compuestos de fórmula (I) y fórmulas usadas en esta memoria descriptiva pretenden representar todos los enantiómeros y sus mezclas, a menos que se establezca o demuestre lo contrario.

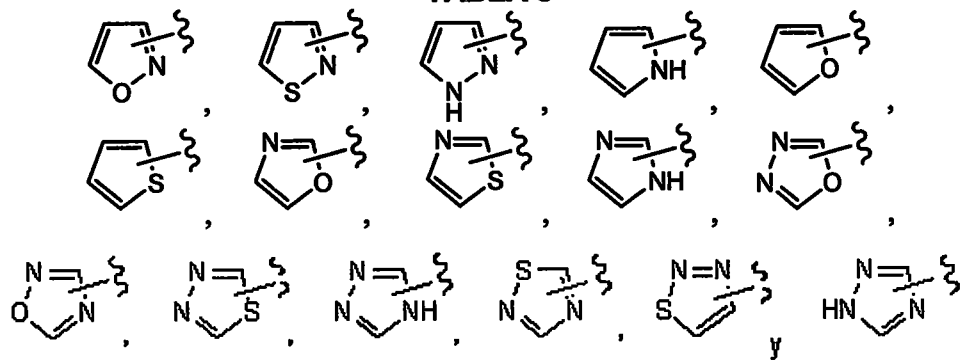
Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas tales como tautómeros ceto-enólicos y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o cerrarse estéricamente en una forma por sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

470
480

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermediarios y/o finales. Los isótopos incluyen los átomos con el mismo número atómico, pero distinto número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

En algunas formas de realización, heteroarilo se refiere a grupos heteroarilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, heteroarilo se refiere a anillos aromáticos que contienen heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en las siguientes fórmulas:

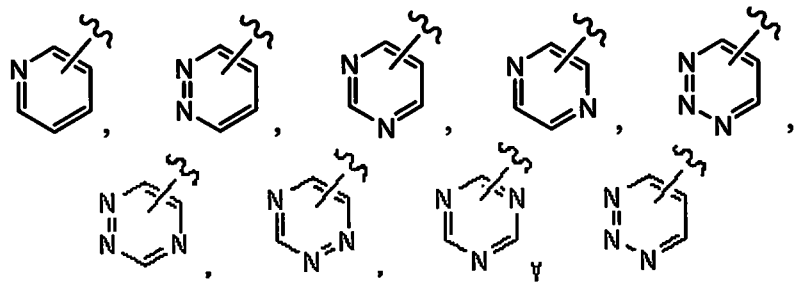
TABLA 3



en donde el heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo se puede unir a uno de los nitrógenos del anillo (es decir, grupo imidazol-1-ilo) o en uno de los carbonos del anillo (es decir, grupos imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imiadazol-5-ilo).

En algunas formas de realización, heteroarilo se refiere a un heteroátomo de 6 miembros que contienen anillos aromáticos seleccionados del grupo que consiste en las siguientes fórmulas:

TABLA 4

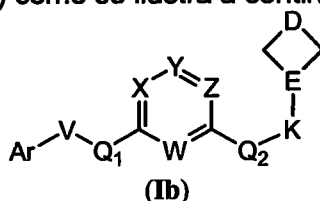


donde el grupo heteroarilo está unido a cualquier carbono del anillo.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2-$ y cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (es decir, 1 ó 2 sustituyentes de A_1 y 1 ó 2 sustituyentes de A_2) seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2-$, que forman un anillo de cuatro miembros y cada A_1 y A_2 es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2-$ y se pueden representar por la fórmula (Ib) como se ilustra a continuación:



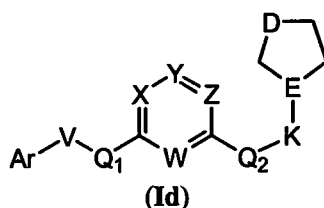
donde cada variable en la fórmula (Ib) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, A_1 es $-\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (es decir, 1 ó 2 sustituyentes de A_1 y 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de A_2) seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 es $-\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, que forman un anillo de cuatro miembros y A_1 es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos metilo y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 es $-\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y se puede representar por la fórmula (Id) como se ilustra a continuación:

472

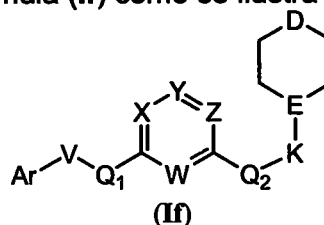


donde cada variable en la fórmula (Id) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (es decir, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de A_1 y 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de A_2) seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, que forman un anillo de seis miembros y cada A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y se puede representar por la fórmula (If) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable en la fórmula (If) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

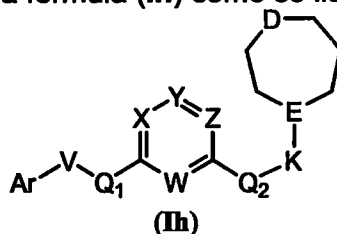
En algunas formas de realización, A_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (es decir, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de A_1 y 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de A_2) seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, que forma un

473
473

anillo de siete miembros y cada A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y A_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y se puede representar por la fórmula (Ih) como se ilustra a continuación:

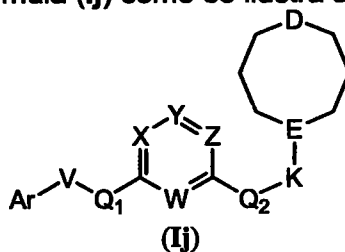


en donde cada variable en la fórmula (Ih) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de A_1 y 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes de A_2) seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, que forman un anillo de ocho miembros y cada A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y se puede representar por la fórmula (Ij) como se ilustra a continuación:



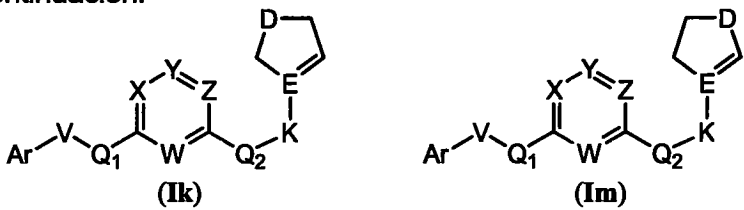
en donde cada variable en la fórmula (Ij) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 es $-\text{CH}_2-$ y A_2 es $=\text{CHCH}_2-$; o A_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y A_2 es

474

=CH-; y cada A₁ y A₂ es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo como se permite.

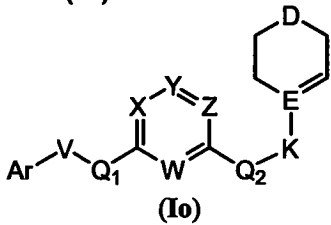
En algunas formas de realización, A₁ es -CH₂- y A₂ es =CHCH₂-; o A₁ es -CH₂CH₂- y A₂ es =CH- y puede ser representado por las fórmulas (Ik) y (Im), respectivamente, como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de las Fórmulas (Ik) y (Im) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A₁ es -CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂- y A₁ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo y A₂ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A₁ es -CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂- y se puede representar por la fórmula (Io) como se ilustra a continuación:

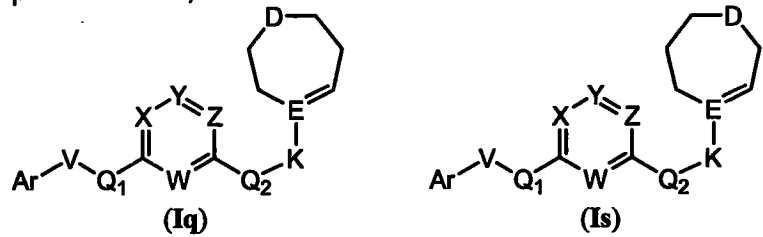


en donde cada variable en la fórmula (Io) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A₁ es -CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂CH₂-; o A₁ es -CH₂CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂-; y cada A₁ y A₂ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

425

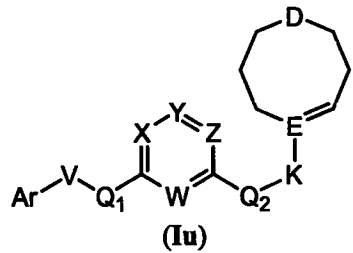
En algunas formas de realización, A₁ es -CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂CH₂-; o A₁ es -CH₂CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂-; y puede ser representado por las fórmulas (Iq) y (Is), respectivamente, como se ilustra a continuación:



donde cada variable de las Fórmulas (Iq) y (Is) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A₁ es -CH₂CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂CH₂- y cada A₁ y A₂ es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A₁ es -CH₂CH₂CH₂- y A₂ es =CHCH₂CH₂- y se puede representar por la fórmula (Iu) como se ilustra a continuación:

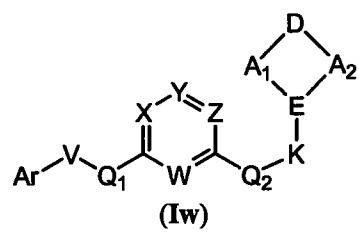


en donde cada variable de la fórmula (Iu) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde --- es un enlace simple.

En algunas formas de realización, compuestos de la presente invención se pueden representar por la fórmula (Iw) como se ilustra a continuación:

45b

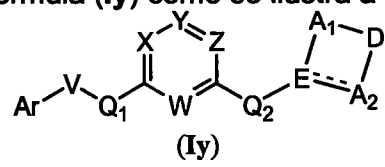


en donde cada variable de la fórmula (Iw) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde --- es a doble enlace. Se entiende que cuando --- es un doble enlace entonces E es C (es decir, átomo de carbono) y E no es N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K está ausente.

En algunas formas de realización, compuestos de la presente invención se puede representar por la fórmula (Iy) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (Iy) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, K es C₃₋₆ cicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es cicloalquileo C₃₋₆.

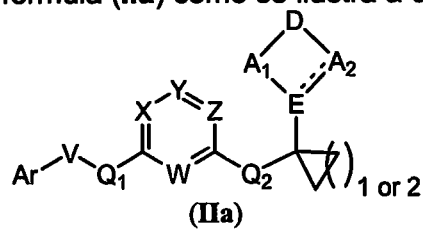
En algunas formas de realización, K se selecciona del grupo que consiste en ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

En algunas formas de realización, K es ciclobutileno.

En algunas formas de realización, K es ciclopropileno.

47

En algunas formas de realización, compuestos de la presente invención se puede representar por la fórmula (IIa) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIa) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es un grupo alquileo C₁₋₃ cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno.

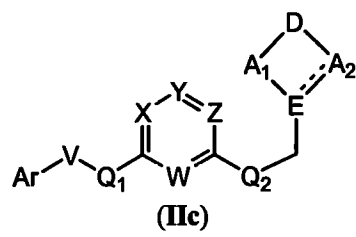
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es -CH₂CH₂- opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es -CH₂- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano y halógeno.

En algunas formas de realización, K es -CH₂-.

En algunas formas de realización, compuestos de la presente invención se pueden representar por la fórmula (IIc) como se ilustra a continuación:

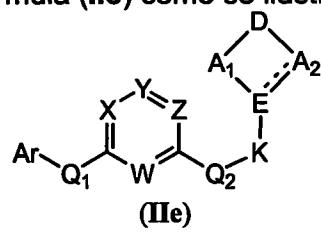
428
478



en donde cada variable de la fórmula (IIc) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde V está ausente.

En algunas formas de realización, compuestos de la presente invención se pueden representar por la fórmula (IIe) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIe) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

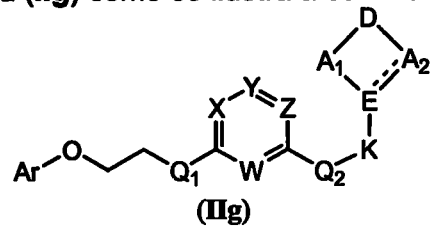
En algunas formas de realización, V es heteroalquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde V es heteroalquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde V es -OCH₂CH₂- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃ y halógeno.

479
A79

En algunas formas de realización, V es $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ y se puede representar por la fórmula (IIg) como se ilustra a continuación:



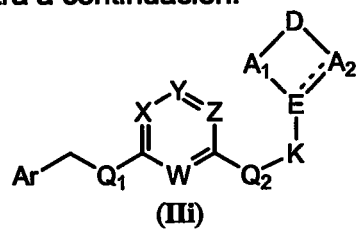
en donde cada variable de la fórmula (IIg) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, V es alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde V es alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde V es $\text{-CH}_2\text{-}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

En algunas formas de realización, V es $\text{-CH}_2\text{-}$ y se puede representar por la fórmula (III) como se ilustra a continuación:

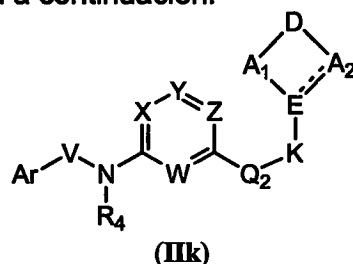


en donde cada variable de la fórmula (III) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

488
AC

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q_1 es NR_4 .

En algunas formas de realización, Q_1 es NR_4 y se puede representar por la fórmula (IIIk) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIIk) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_4 es H o alquilo C_{1-6} .

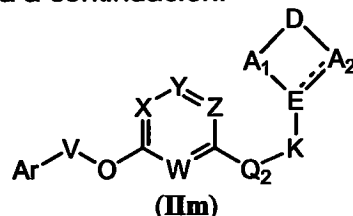
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_4 es H.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_4 es cicloalquilo C_{3-7} . En algunas formas de realización, R_4 es ciclopropilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_4 es alquileo C_{1-3} – cicloalquilo– C_{3-7} . En algunas formas de realización, R_4 es ciclopropilmetilo (es decir, $cC_3H_5CH_2-$).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q_1 es O.

En algunas formas de realización, Q_1 es O y se puede representar por la fórmula (IIIm) como se ilustra a continuación:



48/49
X21

en donde cada variable de la fórmula (II~~m~~) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

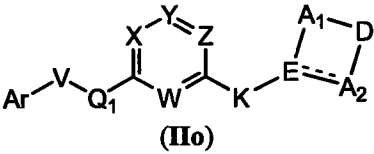
En algunas formas de realización, Q₁ es S.

En algunas formas de realización, Q₁ es S(O), también representado como –S(=O)–.

En algunas formas de realización, Q₁ es S(O)₂, también representado como –S(=O)₂–.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q₂ está ausente.

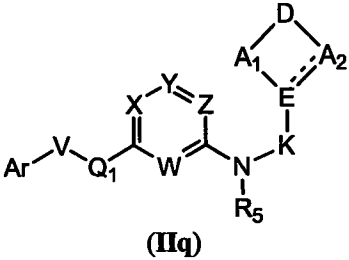
En algunas formas de realización, Q₂ está ausente y se puede representar por la fórmula (IIo) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIo) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q₂ es NR₅.

En algunas formas de realización, Q₂ es NR₅ y se puede representar por la fórmula (IIq) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIq) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

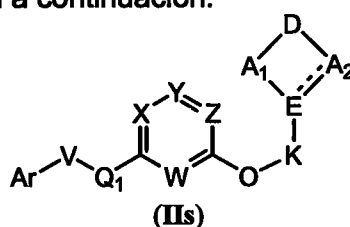
482
AOL

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_5 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} alquilenó- C_{1-3} .

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_5 es H.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q_2 es O.

En algunas formas de realización, Q_2 es O y se puede representar por la fórmula (II_s) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (II_s) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, W es N.

En algunas formas de realización, W es CH.

En algunas formas de realización, X es N.

En algunas formas de realización, X es CR_6 .

En algunas formas de realización Y es N.

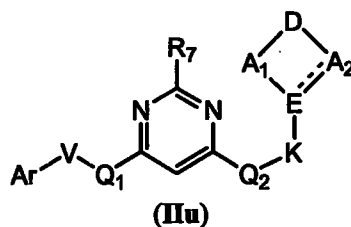
En algunas formas de realización Y es CR_7 .

En algunas formas de realización, Z es N.

En algunas formas de realización, Z es CR_8 .

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W es CH; X es N o N-óxido; Y es CR_7 ; y Z es N o N-óxido.

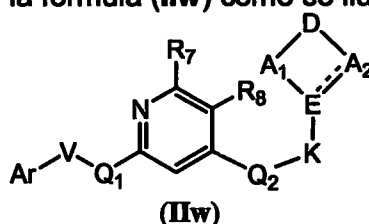
En algunas formas de realización, W es CH; X es N; Y es CR_7 ; y Z es N; y se puede representar por la fórmula (II_u) como se ilustra a continuación:

482
483

en donde cada variable de la fórmula (IIu) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W es CH; X es N o N-óxido; Y es CR₇; y Z es CR₈.

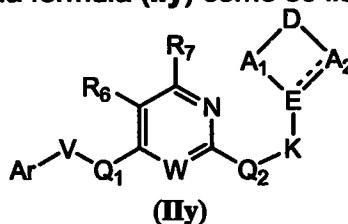
En algunas formas de realización, W es CH; X es N; Y es CR₇; y Z es CR₈; y se puede representar por la fórmula (IIw) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIw) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W es CH; X es CR₆; Y es CR₇; y Z es N o N-óxido.

En algunas formas de realización, W es CH; X es CR₆; Y es CR₇; y Z es N; y se puede representar por la fórmula (IIy) como se ilustra a continuación:

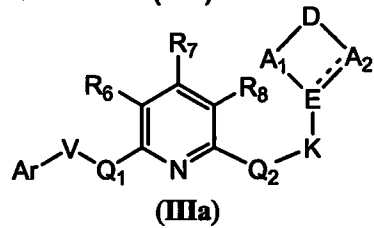


en donde cada variable de la fórmula (IIy) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W es N o N-óxido; X es CR₆; Y es CR₇; y Z es CR₈.

424

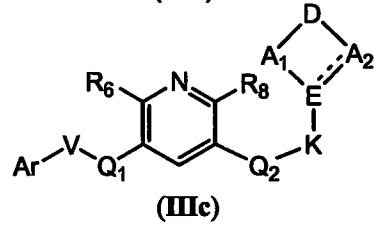
En algunas formas de realización, W es N; X es CR₆; Y es CR₇; y Z es CR₈; y se puede representar por la fórmula (IIIa) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIIa) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W es CH; X es CR₆; Y es N o N-óxido; y Z es CR₈.

En algunas formas de realización, W es CH; X es CR₆; Y es N; y Z es CR₈; y se puede representar por la fórmula (IIIc) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIIc) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₆ es H.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₇ es H.

488
105

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_8 es H.

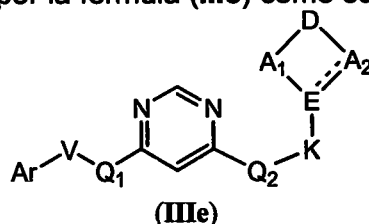
En algunas formas de realización, X es CH.

En algunas formas de realización Y es CH.

En algunas formas de realización, Z es CH.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde W e Y son ambos CH y X y Z son ambos N.

En algunas formas de realización, W e Y son ambos CH y X y Z son ambos N; y se puede representar por la fórmula (IIIe) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIIe) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es N.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es C (es decir, a átomo de carbono).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es CR_3 .

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es CH.

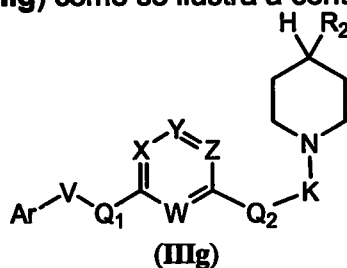
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde D es CR_1R_2 .

486
206

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde D es NR_2 .

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es N y D es CR_1R_2 . En algunas formas de realización, R_1 es H.

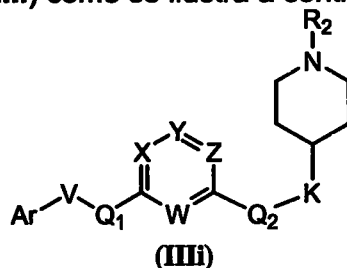
Algunas formas de realización de la presente invención se pueden representar por la fórmula (IIIg) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable en la fórmula (IIIg) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es CR_3 y D es NR_2 .

Algunas formas de realización de la presente invención se pueden representar por la fórmula (IIIi) como se ilustra a continuación:



en donde cada variable de la fórmula (IIIi) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi; en donde R_2 es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

487
897

consiste en alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquil C₁₋₆amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, halógeno y heteroarilo y en donde alquilo C₁₋₆ es además opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆amino, dialquil C₁₋₆amino, cicloalquilo C₃₋₆ y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆carbonilo o carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es etoxycarbonilmetilo (es decir, -CH₂CO₂Et) o carboximetilo (es decir, -CH₂CO₂H).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es 4-isopropil-fenilo, 4-isobutil-fenilo o 4-isopropoxi-fenilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es ariloxi opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 halógenos.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R₂ es 3-fluoro-fenoxi

En algunas formas de realización R₂ es un heteroarilo de 5 miembros, pero no limitado a los que se muestran en la TABLA 3, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆amino, alquil C₁₋₆carboxamida, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆sulfonamida, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil