Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N°. 06-118221

54. TÍTULO "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12 ; A61K 31/506; A61P 3/10

71. SOLICITANTE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

22. BOGOTÁ,D.C. 22 NOV. 2006

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 05-118221- -00000-0000
Fec: 2005-11-22 17:28:12 Usu: 2000 NUCLEAR ALIANZA
(8) 11 PATENTES
ENV: 3/0 NACIONAL
Art 411 PRESENTACION Folios: 414

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 04/01/07

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: JONES, Robert, M.; SEMPLE, Graeme; XIONG, Yifeng; SHIN, Young-Jun; REN, Albert, S.; LEHMANN, Juerg; FIORAVANTI, Beatriz; BRUCE, Marc A. y CHOI, Jin, Sun, Karoline. Dirección: 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; 4266 Corte de Sausalito, San Diego, CA 92130; 9840 La Tortola Cout, San Diego, CA 92129; 60 West Stone Loop, No 327, Tucson, AR 85704; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069 y 9926 Scripps Westview Way, No 251, San Diego, CA 92131. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318 Fecha: 02/06/05
Publicación Internacional No. WO 2005/121121 A3 Fecha: 22/12/05

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

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/12; A61K 31/506; A61P 3/10.

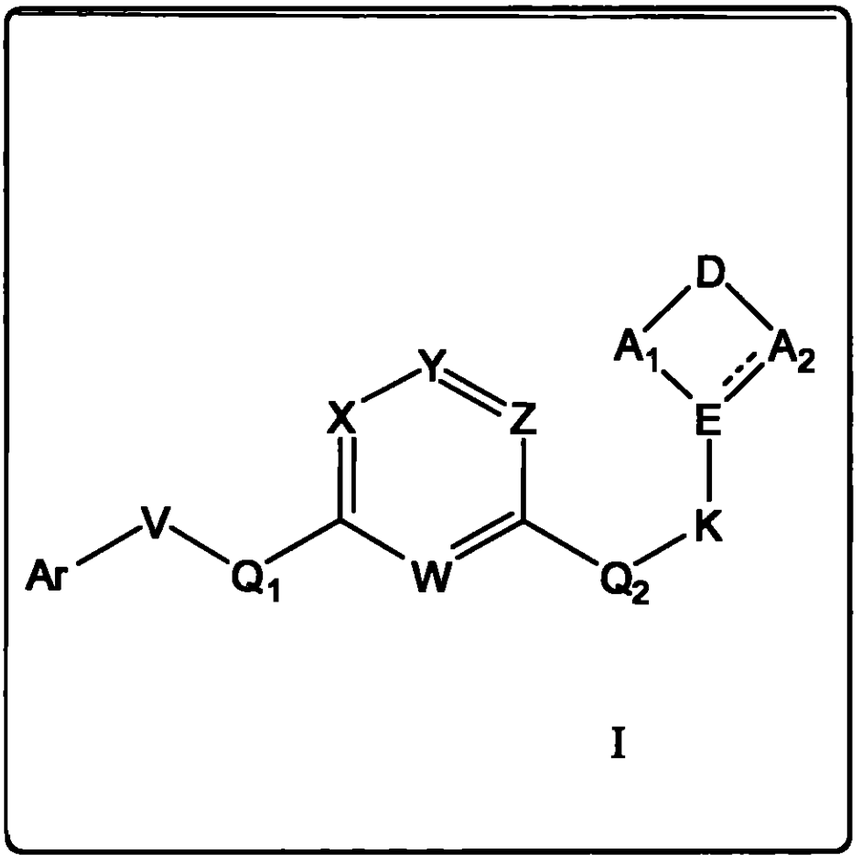
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	04/06/04	60/577,354

⑨ Comprobante de Pago No. 06-85.570 **Fecha:** 03-11-06

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 06-118221- -00000-0000
Fec: 2006-11-22 17:28:12 Usu: 2000 NACIONALES
Ins: 11 PATENTES
Ev#: 300 NACIONALES
Act 411 PRESENTACION Folios: 410

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 85,570
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137772	03/11/2006	10,530,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

PODER

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

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

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

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

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

COMO NOTARIO SEGUNDO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

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

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

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

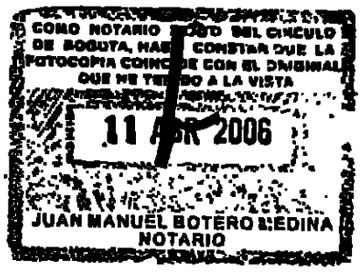
Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma.

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

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

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

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



6

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

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

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

CERTIFICADO

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

7

APOSTILLA

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

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

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANEXA: PAGOBAR DE TAMAYO
288119
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA SUS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUL DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE L FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGIN QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA NOTARIO

OFICINA DE LEGALIZACIONES
RECIBIDO
FEB NOV 23 P 12:44

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

4

7

Delaware

El Primer Estado Página 1

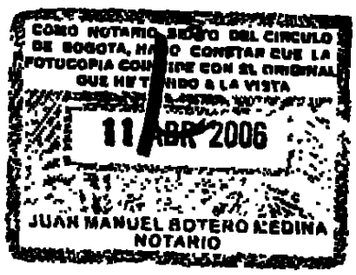
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04



5

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

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

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

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

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

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

ARTICULO I.

DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA
NOTARIO

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

ARTICULO II.

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

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

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

ARTICULO III.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006

ARTICULO IV.

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

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

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

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

ARTICULO V.

CORO NOTARIAL SECTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO RESTREPO
NOTARIO

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

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

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

DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

ARTICULO VI.

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

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

ARTICULO VII.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA
NOTARIO

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

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

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

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

ARTICULO VIII.

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

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

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

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

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CONO NOTARIO SESTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

16

Los abajo firmados,

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

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

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

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

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

Dado y firmado
2 1 9 1 04

The undersigned,

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

domiciled at

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

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

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

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

Given and signed this

SEN. S

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO SEGUNDO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL ROTERO LEDINA
NOTARIO

16

17

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

10. *Signature*

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

NP-84 A (REV. 1-03)

OSP 03 74700

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, NADO CONSTAN QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 ABR 2006

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

17

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de , Condado de , Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella verse son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of , United States of America, domiciled at the City of , County of , State of , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

No. 5163

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

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

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

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

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474999
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2007

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

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

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

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

OPTIONAL SECTION

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

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

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

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402

COPIA NOTARIAL ANTE MI EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C. CONSTANTE DE UNA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO ARDILA
NOTARIO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

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

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

Certified

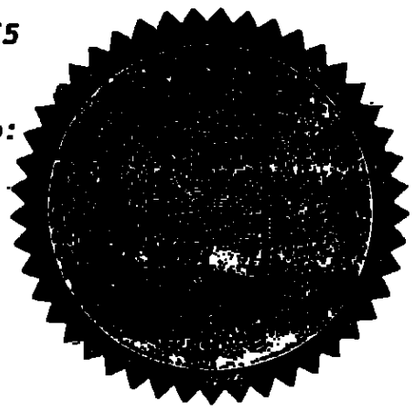
5. *at Dover, Delaware*

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

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0239565*

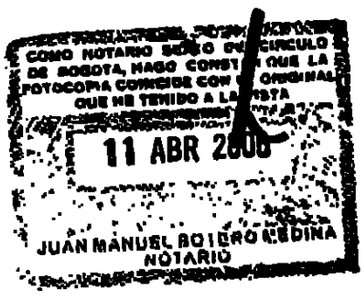
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

The First State

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

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-10-04

CONSULADO DE COLOMBIA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

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

FIFTH AMENDED AND RESTATED

CERTIFICATE OF INCORPORATION OF

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

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

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

ARTICLE I.

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

ARTICLE II.

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

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

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

ARTICLE III.

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

COMO NOTARIO SEGUNDO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
NOTARIO

Delaware.

ARTICLE IV.

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

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

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

ARTICLE V.

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

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

22

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

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

ARTICLE VIII.

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

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

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

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 ABR 2006
MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Retiro folios 26, 27, 28 Extracto y Tarjetas

F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Ite	Expediente No.	06-118221	No de Folio
		No de unidades	√
1	C		
2	DVD		
3	RLVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SO DE MANILA		
8	SC LANCO TAMAÑO CARTA		
9	SC LANCO TAMAÑO OFICIO		
1	OI		

Ob. vac s:

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente: 70.WO1	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 02/06/2005	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 04/07/2004
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

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

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

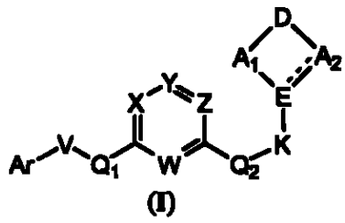
b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2005/019318

Casilla IV TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

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.



(I)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019318

A. CLASIFICACION DE MATERIA
C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14
C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/506
A61P3/10
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K

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

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

EPO-Interno, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 de Mayo de 2004 (2004-05-21) reivindicaciones 1-9, 13-14, 22 y ejemplos (e.g. compuesto 1-2). ——	1-3, 6, 8, 9, 12, 14-16, 19-21, 35-42
X	WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) página 47, línea 25; reivindicaciones 1, 14, 31 ——	1-20, 35-42
X	WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) 13 de Junio de 2002 (2002-06-13) reivindicaciones y ejemplos (e.g. compuesto 19-4 en el esquema 19) —— -/—	1-21, 25-32, 34-42

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
17 de Enero de 2006	25/01/2006
Nombre y dirección de correo de ISA	**Funcionario autorizado**
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, A

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019318

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON) 15 de Marzo de 2001 (2001-03-15) ejemplos e.g. compuesto 6-6 reivindicaciones 1, 19	25, 34-42
X	WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) 3 de Enero de 2003 (2003-01-03) reivindicaciones 1-18	25-28, 31, 35-42
X	WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D) 3 de Enero 2003 (2003-01-03) reivindicaciones 1-9, 16	25, 27, 29, 31, 34-42
P,X	US 2005/070562 A1 (JONES, ROBERT M. ET AL) 31 de Marzo de 2005 (2005-03-31) el documento completo	1-42
P,X	WO 2004/078114 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC; WU, CHENGDE; ANDERSON, C., ERIC; BUI, HU) 16 de Septiembre DE 2004 (2004-09-16) reivindicaciones y compuestos específicos ver e.g. algunos de ellos en la tabla 2	1-42

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019318

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

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 36-38 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

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

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

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

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019318

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004041164 A	21-05-2004	AU 2003285007 A1	07-06-2004
		CA 2503715 A1	21-05-2004
		EP 1558609 A2	03-08-2005
WO 03002544 A	09-01-2003	CA 2451128 A1	09-01-2003
		EP 1406875 A1	14-04-2004
		HU 0401711 A2	28-12-2004
		JP 2004535447 T	25-11-2004
WO 0245652 A	13-06-2002	AU 3244102 A	18-06-2002
		CA 2429728 A1	13-06-2002
		EP 1341540 A2	10-09-2003
		JP 2004524282 T	12-08-2004
WO 0117995 A	15-03-2001	AT 309241 T	15-11-2005
		AU 779908 B2	17-02-2005
		AU 7351700 A	10-04-2001
		BG 106465 A	29-12-2002
		BR 0013899 A	08-07-2003
		CA 2384101 A1	15-03-2001
		CN 1390215 A	08-01-2003
		CZ 20020861 A3	12-06-2002
		DE 60023926 D1	15-12-2005
		EE 200200123 A	15-08-2003
		EP 1218376 A1	03-07-2002
		HU 0202682 A2	28-02-2003
		JP 2003509342 T	11-03-2003
		MX PA02002559 A	30-07-2002
		NO 20021166 A	25-04-2002
		PL 355639 A1	04-05-2004
		SK 4772002 A3	06-11-2002
		ZA 200201898 A	07-03-2003
WO 03000663 A	03-01-2003	BG 108491 A	31-01-2005
		BG 108495 A	31-08-2004
		BR 0210471 A	10-08-2004
		BR 0210503 A	18-05-2004
		CA 2450491 A1	03-01-2003
		CA 2455292 A1	03-01-2003
		CN 1630645 A	22-06-2005
		CZ 20033431 A3	14-07-2004
		CZ 20033508 A3	12-05-2004
		EE 200400025 A	15-06-2004
		EE 200400026 A	15-06-2004
		EP 1401819 A1	31-03-2004
		EP 1401820 A1	31-03-2004
		HR 20031042 A2	31-10-2005
		HU 0400249 A2	30-08-2004
		HU 0400251 A2	30-08-2004
		WO 03000666 A1	03-01-2003
		JP 2004534823 T	18-11-2004
		JP 2005501821 T	20-01-2005
		MA 27035 A1	20-12-2004
		MA 27036 A1	20-12-2004
		MX PA03011940 A	26-03-2004
		MX PA03011941 A	26-03-2004
		NZ 529542 A	19-12-2003
		NZ 529543 A	19-12-2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/019318

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03000663 A		SK 15672003 A3	04-05-2004
		SK 15712003 A3	08-06-2004
		ZA 200308842 A	23-11-2004
		ZA 200308843 A	23-11-2004
WO 03000687 A	03-01-2003	CA 2450562 A1	03-01-2003
		EP 1404672 A1	07-04-2004
		JP 2004535437 T	25-11-2004
US 2005070562 A1	31-03-2005	NONE	
WO 2004078114 A	16-09-2004	AU 2004218456 A1	16-09-2004
		CA 2517166 A1	16-09-2004
		EP 1603884 A2	14-12-2005

MPSICAG

33

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

(PCT Rule 44.1)

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

RECEIVED
COZEN IP DEPT.
JAN 25 2006
DUE DATE 3-25-06
MAX DATE 4-25-06
DOCKETED BY A. F.
(165085)

Date of mailing (day/month/year)	25/01/2006
Applicant's or agent's file reference: 70.WO1	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2005/019318	International filing date (day/month/year): 02/06/2005
Applicant: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.	

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

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

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

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

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

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

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

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

4. **Reminders**

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Federico Bonomelli

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

COPY SENT TO CLIENT

(See notes on accompanying sheet)

36

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

34

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

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

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

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

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

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 70.WO1	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2005/019318	International filing date *(day/month/year)* 02/06/2005	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 04/07/2004
Applicant ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

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

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

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

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

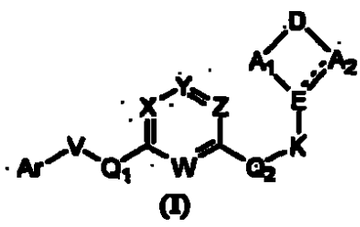
4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

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

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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to certain substituted aryl and heteroaryl derivative of Formula (I) that are modulators of metabolism, especially of the activity of a GPCR, referred to herein as RUP3. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the treatment of metabolic-related disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/019318 38

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14
C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/506
A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 May 2004 (2004-05-21) claims 1-9, 13-14, 22 and examples (e. g. compound 1-2).	1-3,6,8, 9,12, 14-16, 19-21, 35-42
X	WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 January 2003 (2003-01-09) page 47, line 25; claims 1,14,31	1-20, 35-42
X	WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) 13 June 2002 (2002-06-13) claims and examples (e.g. compound 19-4 on scheme 19)	1-21, 25-32, 34-42

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 January 2006	25/01/2006

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, A

4

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

41

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON) 15 March 2001 (2001-03-15) examples e.g. compound 6-6 claims 1,19	25,34-42
X	WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) 3 January 2003 (2003-01-03) claims 1-18	25-28, 31,35-42
X	WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D) 3 January 2003 (2003-01-03) claims 1-9,16	25,27, 29,31, 34-42
P,X	US 2005/070562 A1 (JONES, ROBERT M. ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31) the whole document	1-42
P,X	WO 2004/078114 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC; WU, CHENGDE; ANDERSON, C., ERIC; BUI, HU) 16 September 2004 (2004-09-16) claims and specific compounds see e.g. some of them in table 2	1-42

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ernational application No.
PCT/US2005/019318 40

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

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

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

Although claims 36-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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

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

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041164 A	21-05-2004	AU 2003285007 A1	07-06-2004
		CA 2503715 A1	21-05-2004
		EP 1558609 A2	03-08-2005
WO 03002544 A	09-01-2003	CA 2451128 A1	09-01-2003
		EP 1406875 A1	14-04-2004
		HU 0401711 A2	28-12-2004
		JP 2004535447 T	25-11-2004
WO 0245652 A	13-06-2002	AU 3244102 A	18-06-2002
		CA 2429728 A1	13-06-2002
		EP 1341540 A2	10-09-2003
		JP 2004524282 T	12-08-2004
WO 0117995 A	15-03-2001	AT 309241 T	15-11-2005
		AU 779908 B2	17-02-2005
		AU 7351700 A	10-04-2001
		BG 106465 A	29-12-2002
		BR 0013899 A	08-07-2003
		CA 2384101 A1	15-03-2001
		CN 1390215 A	08-01-2003
		CZ 20020861 A3	12-06-2002
		DE 60023926 D1	15-12-2005
		EE 200200123 A	15-08-2003
		EP 1218376 A1	03-07-2002
		HU 0202682 A2	28-02-2003
		JP 2003509342 T	11-03-2003
		MX PA02002559 A	30-07-2002
		NO 20021166 A	25-04-2002
		PL 355639 A1	04-05-2004
		SK 4772002 A3	06-11-2002
		ZA 200201898 A	07-03-2003
WO 03000663 A	03-01-2003	BG 108491 A	31-01-2005
		BG 108495 A	31-08-2004
		BR 0210471 A	10-08-2004
		BR 0210503 A	18-05-2004
		CA 2450491 A1	03-01-2003
		CA 2455292 A1	03-01-2003
		CN 1630645 A	22-06-2005
		CZ 20033431 A3	14-07-2004
		CZ 20033508 A3	12-05-2004
		EE 200400025 A	15-06-2004
		EE 200400026 A	15-06-2004
		EP 1401819 A1	31-03-2004
		EP 1401820 A1	31-03-2004
		HR 20031042 A2	31-10-2005
		HU 0400249 A2	30-08-2004
		HU 0400251 A2	30-08-2004
		WO 03000666 A1	03-01-2003
		JP 2004534823 T	18-11-2004
		JP 2005501821 T	20-01-2005
		MA 27035 A1	20-12-2004
		MA 27036 A1	20-12-2004
		MX PA03011940 A	26-03-2004
		MX PA03011941 A	26-03-2004
		NZ 529542 A	19-12-2003
		NZ 529543 A	19-12-2003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03000663 A		SK 15672003 A3	04-05-2004
		SK 15712003 A3	08-06-2004
		ZA 200308842 A	23-11-2004
		ZA 200308843 A	23-11-2004
WO 03000687 A	03-01-2003	CA 2450562 A1	03-01-2003
		EP 1404672 A1	07-04-2004
		JP 2004535437 T	25-11-2004
US 2005070562 A1	31-03-2005	NONE	
WO 2004078114 A	16-09-2004	AU 2004218456 A1	16-09-2004
		CA 2517166 A1	16-09-2004
		EP 1603884 A2	14-12-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
22 de Diciembre de 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/121121 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 401/04 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/019318

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 de Junio de 2005 (02.06.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/577,354 4 de Junio de 2004 (04.06.2004) US

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

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausalito, San Diego, CA 92130 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US]; 9840 La Tortola Cout, San Diego, CA 92129 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 60 West Stone Loop, No 327, Tucson, AR 85704 (US). BRUCE, Marc A. [US/US]; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, No 251, San Diego, CA 92131 (US).

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

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

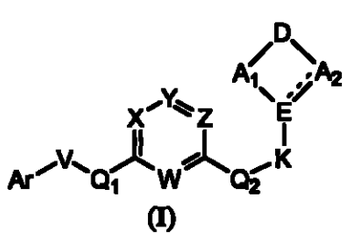
(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
16 de Marzo de 2006

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

(54) Título: "ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS"



(I)

(57) Resumen: 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.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/121121 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/019318

(22) International Filing Date: 2 June 2005 (02.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/577,354 4 June 2004 (04.06.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036 Pearlman Way, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausalito, San Diego, CA 92130 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US]; 9840 La Tortola Court, San Diego, CA 92129 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 60 west Stone Loop, N° 327, Tucson, AR 85704 (US). BRUCE, Marc, A. [US/US]; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, N° 251, San Diego, CA 92131 (US).

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

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

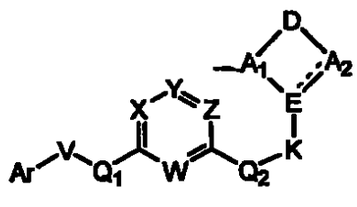
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

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

(88) Date of publication of the international search report:
16 March 2006

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

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



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain substituted aryl and heteroaryl derivative of Formula (I) that are modulators of metabolism, especially of the activity of a GPCR, referred to herein as RUP3. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the treatment of metabolic-related disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

WO 2005/121121 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.06.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.07.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14,

Solicitante
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☒	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**

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

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

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

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

Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax:+49 89 2399 – 4465	Funcionario Autorizado Gregoire A Teléfono No. +49 89 2399-2994

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318

Casilla No. I. Bases de la opinión

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

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

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

   a. tipo de material:

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

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

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

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

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado porque la Autoridad de búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada, ó cuando se requiera , una traducción de la solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante (Reglas 43bis 1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.

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

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318

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

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

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-21(en parte), 25-32(en parte), 34(en parte),36-42(en parte)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 36-38 (IA) sólo con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. 4 son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

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

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-21(en parte), 25-32(en parte), 34(en parte),36-42(en parte)

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

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

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

☐ Ver la hoja separada para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 22-24, 33, 35
	No:	Reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-42
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-35, 39-42
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Se publicaron ciertos documentos (Reglas 43 bis.1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no-escritas Reglas 43 bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La fase inicial de la búsqueda reveló un gran número de documentos relevantes para el asunto de novedad. Muchos documentos fueron encontrados, por lo cual es imposible determinar qué partes de las reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42 pueden definir la materia objeto para la cual puede buscarse protección de manera legítima (Artículo 6 del PCT). Por estas razones, la búsqueda fue realizada teniendo en cuenta el no cumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42.
La búsqueda puede considerarse completa para las reivindicaciones 22-24, 33 y 35, las cuales se relacionan con compuestos específicos.

Esta Autoridad considera que la materia objeto con la que se relacionan las reivindicaciones 36-38, está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará opinión alguna con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración.

1) **Se hace referencia a los siguientes documentos:**

D1: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) Mayo 21 de 2004 (2004-05-21)

D2: WO 03/002544 A (BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) Enero 9 de 2003 (2003-01-09)

D3: WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) Junio 13 de 2002 (2002-06-13)

D4: WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON), Marzo 15 de 2001 (2001-03-15)

D5: WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) Enero 3 de 2003 (2003-01-03)

D6: WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN,

GEORGE, D) Enero 3 de 2003 (2003-01-03)

2) Novedad (Art. 33(1) y (2) del PCT)

Las reivindicaciones 22-24, 33 y 35 relacionadas con compuestos especificos, son novedosas. Todas las otras reivindicaciones no pueden ser consideradas novedosas (ver en el reporte de búsqueda el item I y los ejemplos de los documentos que destruyen la novedad).

3) Nivel inventivo (Art. 33 (1) y (3) del PCT)

El problema técnico tratado por la presente solicitud es proveer compuestos adicionales que sean útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo y sus complicaciones tal como diabetes y obesidad. Numerosos compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con las reivindicaciones 25 ó 34, son conocidos en el arte en el mismo campo técnico (tratamiento de la diabetes) de tal manera que no se puede identificar una caracteristica novedosa y que unifique, que pudiera otorgarle nivel inventivo a la presente solicitud. Las presentes reivindicaciones no cumplen con los requisitos del Art. 33 (3) del PCT.

4) Aplicabilidad Industrial (Art. 33 (1) y (4) del PCT):

Para la evaluación de si las presentes reivindicaciones 36-38 tienen o no aplicabilidad industrial, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VI

Algunos documentos citados

US 2005/070582 A1 (JONES, ROBERT M. Y COLS.) Marzo 31 de 2005 (2005-03-31)

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

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318

WO 2004/078114 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS, INC; WU, C. Y COLS.) Septiembre 16 de 2004 (2004-09-16)

ATENT COOPERATION TRE TY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/019318	02.06.2005	04.07.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14,

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:

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

Authorized Officer

Gregoire, A

Telephone No. +49 89 2399-2994

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/019318

Box No. I Basis of the opinion

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

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

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

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

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

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

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

4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

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

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/019318

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-21(part), 25-32(part), 34(part), 36-42(part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-38 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

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

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

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-21(part), 25-32(part), 34(part), 36-42(part)

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

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/019318

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	22-24, 33, 35
	No:	Claims	1-21, 25-32, 34, 36-42
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-42
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-35, 39-42
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

Re Item III

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

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-21, 25-32, 34, 36-42 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-21, 25-32, 34, 36-42.
The search can be considered complete for claims 22-24, 33 and 35 relating to specific compounds.

Claims 36-38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

1) Reference is made to the following documents :

D1: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 May 2004 (2004-05-21)
D2: WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 January 2003 (2003-01-09)
D3: WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) 13 June 2002 (2002-06-13)
D4: WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON) 15 March 2001 (2001-03-15)
D5: WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) 3 January 2003 (2003-01-03)
D6: WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN,

GEORGE, D) 3 January 2003 (2003-01-03)

2) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

Claims 22-24, 33 and 35 relating to specific compounds are novel. All other claims can not be considered as novel (see item I and examples of novelty destroying documents in search report).

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

The technical problem underlying the present application is the provision of further compounds useful in the treatment of metabolic-related disorders and complications thereof such as diabetes and obesity.
Numerous compounds falling in the scope of formula I according to claim 1 or according to claim 25 or 34 are known in the art in the same technical field (treatment of diabetes) so that no novel and unifying feature which could be responsible for an inventive step can be identified for the present application. The present claims do not fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT.

4) Industrial applicability (Art. 33(1) and (4) PCT) :

For the assessment of the present claims 36-38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI
Certain documents cited

US 2005/070562 A1 (JONES, ROBERT M. ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATI NAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2005/019318

WO 2004/078114 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS, INC; WU, C. ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16)

59

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

Registro de referencia del solicitante o agente 70.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019318	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.06.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.06.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/506 A61P31/10 C07D401/00

Solicitante
ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☐ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de hojas, como sigue:

      ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 04.01.2006	Fecha de terminación de este reporte 18.05.2006
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 –0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Gregoire, A Teléfono No. +49 89 2399-

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

62

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2005/019318

Casilla No. I Bases del reporte

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

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

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

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-173 como se presentaron originalmente

Listado de Secuencias parte de la descripción, Páginas

1-4 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-42 como se presentaron originalmente

Dibujos, Figuras

1-4 como se presentaron originalmente

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

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

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

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

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

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

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

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

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 1-21(en parte), 34(en parte), 36-42(en parte)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 36-38 (IA) se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

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

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-21(en parte), 25-32(en parte), 34(en parte), 36-42(en parte)

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

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

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

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Solicitud internacional No.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL PCT/US2005/019318

SOBRE PATENTABILIDAD

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 22-24, 33, 35
	No: Reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-42
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-35, 39-42
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Se publicaron ciertos documentos (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no-escritas Regla 70.9)

ver hoja separada

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)

Solicitud internacional No.
PCT/US2005/019318

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La fase inicial de la búsqueda reveló un gran número de documentos relevantes para el asunto de novedad. Muchos documentos fueron encontrados, por lo cual es imposible determinar qué partes de las reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42 pueden definir la materia objeto para la cual puede buscarse protección de manera legítima (Artículo 6 del PCT). Por estas razones, la búsqueda fue realizada teniendo en cuenta el no cumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 1-21, 25-32, 34, 36-42.
La búsqueda puede considerarse completa para las reivindicaciones 22-24, 33 y 35, las cuales se relacionan con compuestos específicos.

Esta Autoridad considera que la materia objeto con la que se relacionan las reivindicaciones 36-38, está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará opinión alguna con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración.

1) **Se hace referencia a los siguientes documentos:**

D1: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) Mayo 21 de 2004 (2004-05-21)

D2: WO 03/002544 A (BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) Enero 9 de 2003 (2003-01-09)

D3: WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) Junio 13 de 2002 (2002-06-13)

D4: WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON), Marzo 15 de 2001 (2001-03-15)

D5: WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) Enero 3 de 2003 (2003-01-03)

D6: WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN,

GEORGE, D) Enero 3 de 2003 (2003-01-03)

2) Novedad (Art. 33(1) y (2) del PCT)

Las reivindicaciones 22-24, 33 y 35 relacionadas con compuestos específicos, son novedosas. Todas las otras reivindicaciones no pueden ser consideradas novedosas (ver en el reporte de búsqueda el ítem I y los ejemplos de los documentos que destruyen la novedad).

3) Nivel inventivo (Art. 33 (1) y (3) del PCT)

El problema técnico tratado por la presente solicitud es proveer compuestos adicionales que sean útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo y sus complicaciones tal como diabetes y obesidad.

Numerosos compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con las reivindicaciones 25 ó 34, son conocidos en el arte en el mismo campo técnico (tratamiento de la diabetes) de tal manera que no se puede identificar una característica novedosa y que unifique, que pudiera otorgarle nivel inventivo a la presente solicitud. Las presentes reivindicaciones no cumplen con los requisitos del Art. 33 (3) del PCT.

4) Aplicabilidad industrial (Art. 33 (1) y (4) del PCT):

Para la evaluación de si las presentes reivindicaciones 36-38 tienen o no aplicabilidad industrial, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VI

Algunos documentos citados

US 2005/070562 A1 (JONES, ROBERT M. Y COLS.) Marzo 31 de 2005 (2005-03-31)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA SEPARADA)

Solicitud internacional No.

PCT/US2005/019318

WO 2004/078114 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS, INC; WU, C. Y COLS.) Septiembre 16 de 2004 (2004-09-16)

PATENT COOPERATION TREATY

MPSI SHG 66

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

RECEIVED
COZEN IP DEPT.
MAY 25 2006
DUE DATE N/A
MAX DATE
DOCKETED BY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	18.05.2006
Applicant's or agent's file reference: 70.WO1 (165065)	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2005/019318	02.06.2005	04.06.2004

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Krage, D Tel. +49 89 2399-7530

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

69

PATENT COOPERATION TREATY

67

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 70.WO1	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2005/019318	International filing date *(day/month/year)* 02.06.2005	Priority date *(day/month/year)* 04.06.2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

INV. C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/506 A61P3/10 C07D401/00

Applicant

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in celectronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
04.01.2006	18.05.2006

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Gregoire, A Telephone No. +49 89 2399-

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/US2005/019318

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-173 as originally filed

   Sequence listings part of the description, Pages

   1-4 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-42 as originally filed

   Drawings, Figures

   1-4 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2005/019318

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-21(part), 25-32(part), 34(part), 36-42(part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-38 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-21(part), 25-32(part), 34(part), 36-42(part)

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

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2005/019318

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	22-24, 33, 35
	No:	Claims	1-21, 25-32, 34, 36-42
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-42
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-35, 39-42
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item III

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

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-21, 25-32, 34, 36-42 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-21, 25-32, 34, 36-42.
The search can be considered complete for claims 22-24, 33 and 35 relating to specific compounds.

Claims 36-38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

1) Reference is made to the following documents :

D1: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 May 2004 (2004-05-21)
D2: WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 January 2003 (2003-01-09)
D3: WO 02/45652 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACO) 13 June 2002 (2002-06-13)
D4: WO 01/17995 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; RODMAN, LEON) 15 March 2001 (2001-03-15)
D5: WO 03/000663 A (PFIZER PRODUCTS INC; CHIANG, YUAN-CHING, PHOEBE; NOVOMISLE, WILLIAM, A) 3 January 2003 (2003-01-03)
D6: WO 03/000687 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HARTMAN,

GEORGE, D) 3 January 2003 (2003-01-03)

2) N velty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

Claims 22-24, 33 and 35 relating to specific compounds are novel. All other claims can not be considered as novel (see item I and examples of novelty destroying documents in search report).

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

The technical problem underlying the present application is the provision of further compounds useful in the treatment of metabolic-related disorders and complications thereof such as diabetes and obesity.
Numerous compounds falling in the scope of formula I according to claim 1 or according to claim 25 or 34 are known in the art in the same technical field (treatment of diabetes) so that no novel and unifying feature which could be responsible for an inventive step can be identified for the present application. The present claims do not fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT.

4) Industrial applicability (Art. 33(1) and (4) PCT) :

For the assessment of the present claims 36-38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI
Certain documents cited

US 2005/070562 A1 (JONES, ROBERT M. ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31)

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2005/019318

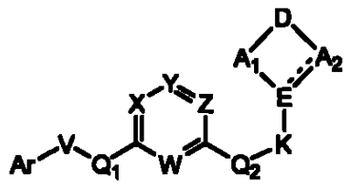
* WO 2004/078114 A2 (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS, INC; WU, C. ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16)

74

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.



(I)

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.

77

ARIL Y HETER ARIL DERIVAD S SUSTITUIDOS C M M DULAD RES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 INVENCIÓN

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 insulinodependiente o IDDM) y el Tipo II (también denominado diabetes mellitus no insulinodependiente 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 hispánicos. 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

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 insulinodependiente en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505–509 (1989)) y (Brancati, F. L., et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957–963 (1999)). 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

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 cardiaca congestiva.

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

serotonina fenfluramina (Pondimin™) y dexfenfluramina (Redux™) 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 cardiacas 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 cardiaca 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 cardiaca y de accidentes cerebrovasculares, en un 35%. La incidencia de enfermedades coronaras 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 cardiaca 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)).

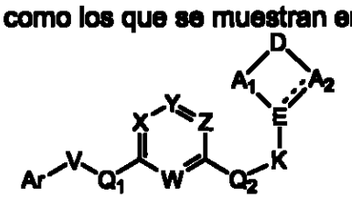
También se ha vinculado a la diabetes en el desarrollo de enfermedad renal, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, ocurre cuando se lesiona el "mecanismo de filtrado" del riñón y la proteína se filtra a la orina en cantidades excesivas 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 INVENCIÓN

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):



(I)

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

donde:

A_1 y A_2 son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y carboxi;

D es CR_1R_2 o NR_2, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, en donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

---es un enlace simple cuando E es N o CR_3 o un doble enlace cuando E es C;

K está ausente, es un grupo cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno;

Q_1 es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, en donde R_4 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}-alquileno C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q_2 está ausente, es NR_5 u O, en donde R_5 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}alquileno C_{1-3}, donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil

C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

W es N o CH;

X es N o CR_6;

Y es N o CR_7;

Z es N o CR_8;

V está ausente, es heteroalquileno C_{1-3} o alquileno C_{1-3} en donde cada uno está 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;

R_6, R_7 y R_8 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde dicho alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil

C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6} sulfonamida, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxo–cicloalquilo C_{3-6}, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol; y donde cada R_9 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil

C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} 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

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6} sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilalquileno C_{1-3}, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterocíclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acilóxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida,

carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquilC_{1-6} sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro y donde alquilo C_{1-6} está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}ureílo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, 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

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.

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.

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 cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca 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,

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.

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

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

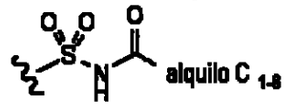
El término **ANTAG NISTAS** pretende significar residuos que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero no inactivan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y por lo tanto pueden inhibir las respuestas 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 C_{1-6}**" se refiere a un radical alquilo C_{1-6} 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 C_{1-6}**" se refiere a un radical acilo adosado directamente a un átomo de oxígeno [–OC(=O)–alquilo C_{1-6}] en donde acilo tiene la misma definición como se describe en la presente; algunos ejemplos incluyen sin limitaciones acetiloxi [–OC(=O)CH_3], propioniloxi, butanoíloxi, *iso*–butanoíloxi, sec–butanoíloxi, t–butanoíloxi, y similares.

El término "**acilsulfonamida C_{1-6}**" se refiere a acilo C_{1-6} adosado directamente al nitrógeno de la sulfonamida, en donde las definiciones de acilo C_{1-6} y de sulfonamida tienen igual significado al que se describe en la presente y se puede representar una acil C_{1-6} sulfonamida por la siguiente formula:



Algunas formas de realización de la presente invención son acilsulfonamida como acil C_{1-5} sulfonamida, algunas formas de realización son acil C_{1-4} sulfonamida, algunas formas de realización son acil C_{1-3} sulfonamida y algunas formas de realización son acil C_{1-2} sulfonamida. Ejemplos de una acilsulfonamida

incluye, sin limitaciones, acetilsulfamoílo [–S(=O)$_2$NHC(=O)Me], propionilsulfamoílo [–S(=O)$_2$NHC(=O)Et], isobutirililsulfamoílo, butirilsulfamoílo, 2–metil–butirilsulfamoílo, 3–metil–butirililsulfamoílo, 2,2–dimetil–propionilsulfamoílo, pentanoilsulfamoílo, 2–metil–pentanoilsulfamoílo, 3–metil–pentanoilsulfamoílo, 4–metil–pentanoilsulfamoílo, y similares.

El término "**alquenilo C_{2-6}**" 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–hexanilo, 2,4–hexadienilo, y similares.

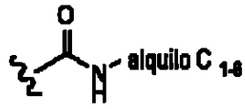
El término "**alcoxi C_{1-6}**" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en la presente, adosado directamente a un átomo de oxígeno (es decir, –O– alquilo C_{1-6}). Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, n–propoxi, iso–propoxi, n–butoxi, t–butoxi, iso–butoxi, sec–butoxi, y similares.

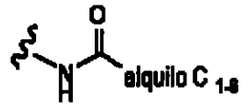
El término "**alquilo C_{1-6}**" se refiere a un radical carbonado lineal o ramificado que contiene 1 a 6 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 5 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 4 carbonos, algunas formas de realización tienen 1 a 3 carbonos y algunas formas de realización 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 C_{1-6}amino**" se refiere a un radical alquilo adosado directamente a un radical amino (–HN– alquilo C_{1-6}) en donde el radical alquilo tiene el mismo significado como se describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen, sin limitaciones, metilamino (es decir, $–HNCH_3$), etilamino, n–propilamino, iso–propilamino, n–butilamino, sec–butilamino, iso–butilamino, t–butilamino, y similares.

El término "**alquil C_{1-6}carboxamida**" o "**alquil C_{1-6}carboxamida**" se refiere a un único grupo alquilo C_{1-6} adosado al nitrógeno de un grupo amida, en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. La alquil C_{1-6}carboxamida puede estar representada por lo siguiente:





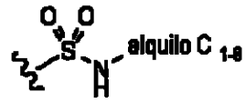
Entre los ejemplos se incluyen, sin limitaciones, *N*–metilcarboxamida, *N*–etilcarboxamida, *N*–*n*–propilcarboxamida, *N*–*iso*–propilcarboxamida, *N*–*n*–butilcarboxamida, *N*–*sec*–butilcarboxamida, *N*–*iso*–butilcarboxamida, *N*–*t*–butilcarboxamida, y similares.

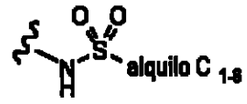
El término "**alquileno C_{1-3}**" se refiere a un grupo carbonado lineal divalente C_{1-3}. Entre los ejemplos de un grupo alquileno C_{1-3} se incluye, $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$ y $–CH_2CH_2CH_2–$. Otros ejemplos incluyen, =CH–, $=CHCH_2–$, $=CHCH_2CH_2–$ en donde estos ejemplos se refieren generalmente a "A_2" cuando E es C (es decir, un átomo de carbono).

El término "**alquil C_{1-6}sulfinilo**" se refiere a un radical alquilo adosado directamente a un radical sulfóxido de fórmula: –S(=O)– en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los

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

El término "**alquil C_{1-6}sulfonamida**" se refiere a los grupos



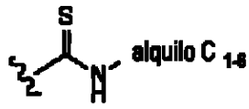


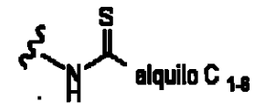
en donde alquilo C_{1-6} tiene la misma definición como se describe en la presente.

El término "**alquil C_{1-6}sulfonilo**" se refiere a un radical alquilo adosado a un radical sulfona de fórmula: $–S(O)_2–$ 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 C_{1-6}tio**" se refiere a un radical alquilo adosado a un sulfuro de fórmula: –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, $CH_3S–$), etilsulfanilo, n–propilsulfanilo, iso–propilsulfanilo, n–butilsulfanilo, sec–butilsulfanilo, iso–butilsulfanilo, t–butilo, y similares.

El término "**alquil C_{1-6}tiocarboxamida**" 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 C_{1-4} tiene la misma definición como se describe en la presente.

El término "**alquil C_{1-6}tiourelio**" se refiere al grupo de fórmula: –NC(=S)NH– en donde uno o ambos nitrógenos son independientemente sustituidos con iguales o diferentes grupos alquilo C_{1-6} y alquilo tiene la misma

definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos de un alquiltioureílo se incluyen, sin limitaciones, $CH_3NHC(S)NH–$, $NH_2C(S)NCH_3–$, $(CH_3)_2N(S)NH–$, $(CH_3)_2N(S)NH–$, $(CH_3)_2N(S)NCH_3–$, $CH_3CH_2NHC(S)NH–$, $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3–$, y similares.

El término "**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, $CH_3NHC(O)NH–$, $NH_2C(O)NCH_3–$, $(CH_3)_2N(O)NH–$, $(CH_3)_2N(O)NH–$, $(CH_3)_2N(O)NCH_3–$, $CH_3CH_2NHC(O)NH–$, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3–$ y similares.

El término "**C_{2-6}alquinilo**" se refiere a un radical que contiene 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono–carbono (–C≡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 (–C≡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 trilnos.

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.

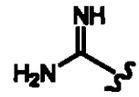
El término "**arilcarbonilo**" se refiere a un grupo arilo adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo, en donde arilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye fenilcarbonilo (o también se denomina benzoílo), naftalen–1–carbonilo, naftalen–2–carbonilo,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

El término "**arilioxi**" 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 C_{1-6}carbonilo**" se refiere a un grupo alcoxi adosado directamente al carbono de un carbonilo y se puede representar por la fórmula –C(=O)O–alquilo C_{1-6}, en donde el grupo alquilo C_{1-6} es como se define en la presente. En algunas formas de realización, el grupo alcoxi C_{1-6}carbonilo se une además a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (p. ej., NC(=O)O–alquilo C_{1-6}). Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, *iso*–propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *sec*–butoxicarbonilo, *iso*–butoxicarbonilo, *t*–butoxicarbonilo, *n*–pentoxicarbonilo, *iso*–pentoxicarbonilo, *t*–pentoxicarbonilo, *neo*–pentoxicarbonilo, *n*–hexiloxicarbonilo, y similares.

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



El término "**carboxamida**" se refiere al grupo $–C(=O)NH_2$.

El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" se refiere al grupo $–CO_2H$; también se denomina grupo ácido carboxílico.

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

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

("**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}–alquileno–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 cicloalquilo es como se describe en la presente. En algunas formas de realización, 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, ciclopropoxicarbonilo, ciclobutoxicarbonilo, ciclopentoxicarbonilo y similares.

El término "**cicloalquileno 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:



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

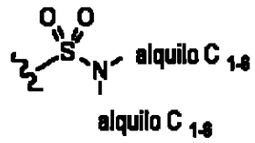
El término "**dialquil C_{1-6}amino**" se refiere a un amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales alquilo C_{1-6} en donde radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen, sin limitaciones, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares.

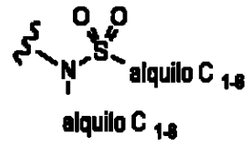
El término "**dialquil C_{1-6}carboxamida**" se refiere a dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes adosados a un grupo amida, en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Una dialquil C_{1-6}carboxamida se puede representar con los siguientes grupos:



en donde C_{1-6} 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.

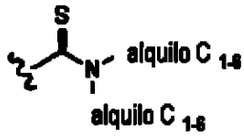
El término "**dialquil C_{1-6}sulfonamida**" se refiere a dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, adosados a un grupo sulfonamida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Una dialquil C_{1-6}sulfonamida se puede representar por los siguientes grupos:

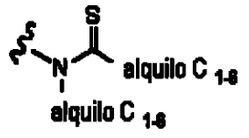




Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, dimetilsulfamoilo [–$S(=O)_2N(CH_3)_2$], etilmetilsulfamoilo, metanosulfonil–metil–amino [–$N(CH_3)S(=O)_2CH_3$], etil–metanosulfonil–amino [–$N(CH_2CH_3)S(=O)_2CH_3$] y similares.

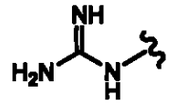
El término "**dialquil C_{1-6}tiocarboxamida**" se refiere a dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, adosado a un grupo tioamida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Un dialquil C_{1-6} tiocarboxamida se puede representar por los siguientes grupos:





Entre los ejemplos de dialquiltiocarboxamida se incluyen, sin limitaciones, *N*,*N*–dimetiltiocarboxamida, *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 C_nL_{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

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.

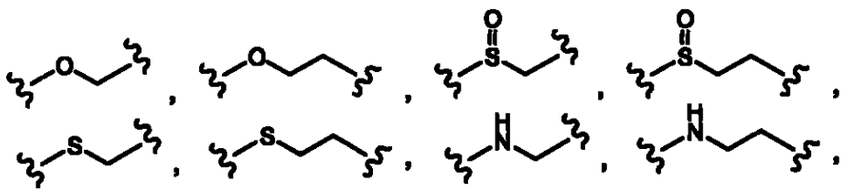
El término "**haloalquil C_{1-6}sulfinilo**" se refiere a un radical haloalquilo C_{1-6} directamente adosado al azufre de un grupo sulfóxido de la fórmula: –S(=O)–, en donde el radical haloalquilo C_{1-6} tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2–trifluoroetilsulfinilo, 2,2–difluoroetilsulfinilo y similares.

El término "**haloalquil C_{1-6}sulfonilo**" 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 C_{1-6}tio**" 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 C_{1-3}**" 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, 1*H*–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 C_{1-3}"** 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 C_{1-3} 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.

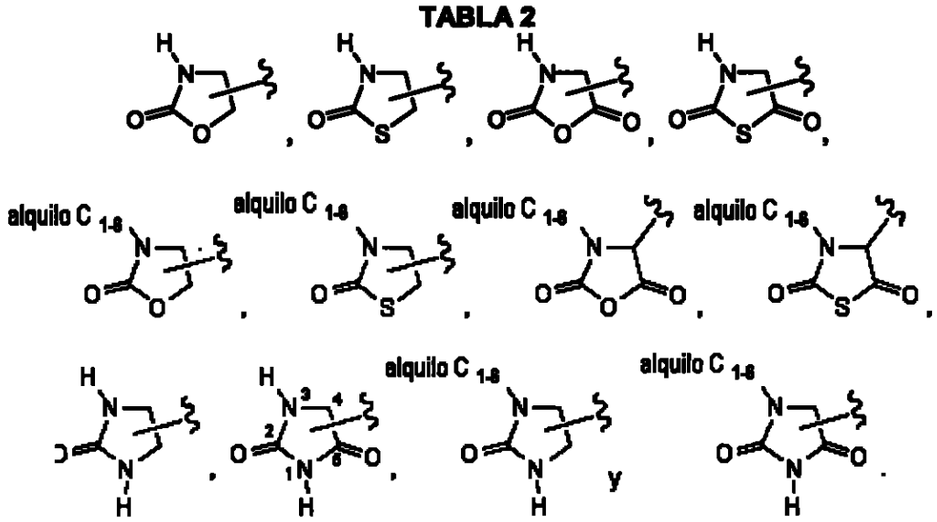
El término **"heteroarilcarbonilo"** se refiere a un grupo heteroarilo adosado directamente al carbono de un grupo carbonilo, en donde heteroarilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye [1,2,4]oxadiazol–3–carbonilo, [1,2,4]oxadiazol–5–carbonilo, isoxazol–3–carbonilo,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

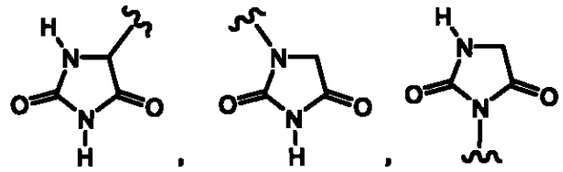
El término **"heteroarilsulfonilo"** se refiere a un grupo heteroarilo adosado directamente al azufre del grupo sulfonilo [es decir, $–S(=O)_2–$] en donde heteroarilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Entre los ejemplos se incluye, sin limitaciones, [1,2,4]oxadiazol–3–sulfonilo, [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:

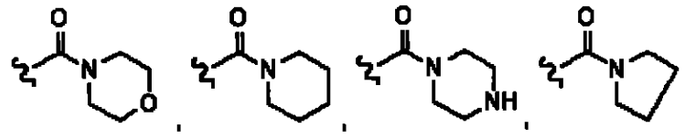
TABLA 2



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:

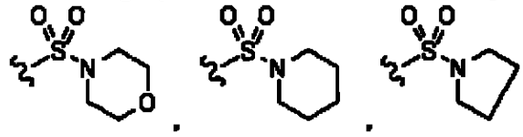


El término "**heterocíclicocarboxamida**" se refiere a un grupo heterocíclico, como se define en la presente, que tiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo y el nitrógeno del anillo se une directamente al carbono de un grupo carbonilo grupo que forma una amida. Entre los ejemplos se incluye, sin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



y similares

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,



y similares

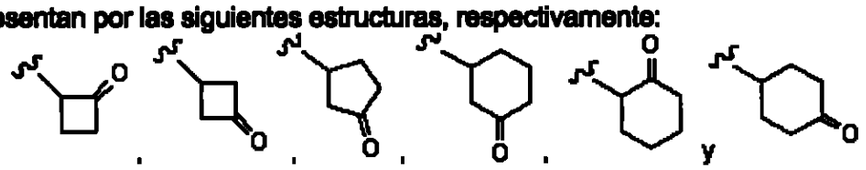
El término **"hidroxilo"** se refiere al grupo –OH.

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 C_{3-6}"** se refiere a un cicloalquilo C_{3-6}, 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:



y

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

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

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:

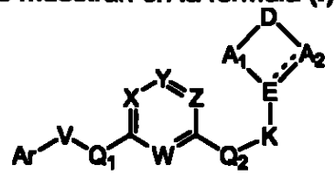
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimentar o expresar la patología o sintomatología de la enfermedad,

(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):



(I)

o una sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptables para uso farmacéutico del mismo; donde Ar, V, Q_1, Q_2, K, E, ———, A_1, A_2, 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 C_{1-6} 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.

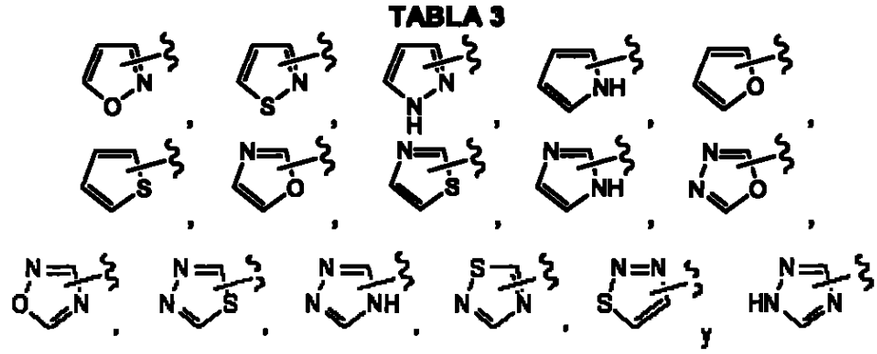
Se entiende y aprecia que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y en consecuencia pueden existir como enantiómeros y/o diasteroisómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca a todos dichos enantiómeros, diasteroisómeros y sus mezclas, incluyendo, sin limitaciones, 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.

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

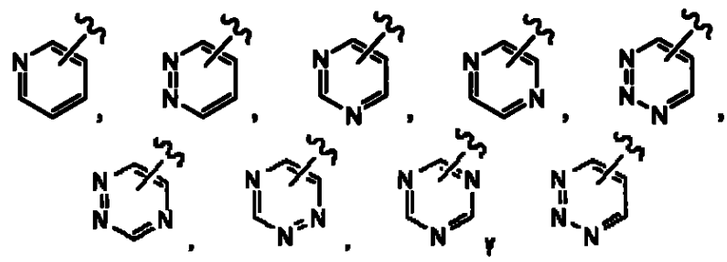
TABLA 3



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

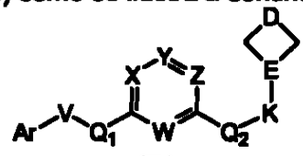


donde el grupo heteroarilo está unido a cualquier carbono del anillo.

En algunas formas de realización, A_1 y A_2 son ambos $-CH_2-$ 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 $-CH_2-$, 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 $-CH_2-$ y se pueden representar por la fórmula (Ib) como se ilustra a continuación:



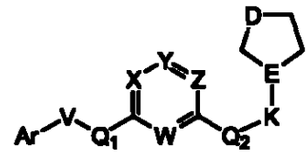
(Ib)

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 $-CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2-$ 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 $-CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2-$, 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 $-CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (Id) como se ilustra a continuación:



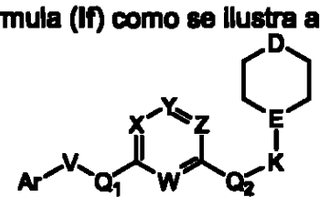
(Id)

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 $-CH_2CH_2-$ 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 $-CH_2CH_2-$, 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 $-CH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (If) como se ilustra a continuación:



(If)

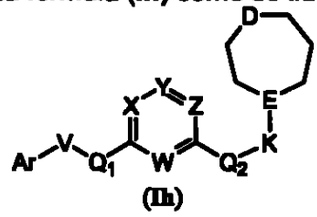
en donde cada variable en la fórmula (If) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, A_1 es $-CH_2CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2CH_2-$ 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 $-CH_2CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2CH_2-$, que forma un

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 $-CH_2CH_2-$ y A_2 es $-CH_2CH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (Ih) como se ilustra a continuación:



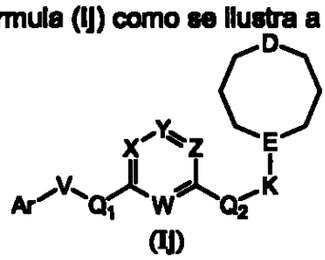
(Ih)

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 $-CH_2CH_2CH_2-$ 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 $-CH_2CH_2CH_2-$, 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 $-CH_2CH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (Ij) como se ilustra a continuación:



(Ij)

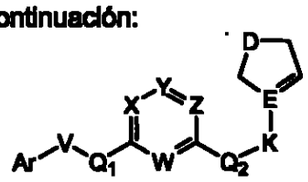
en donde cada variable en la fórmula (Ij) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 es $-CH_2-$ y A_2 es $=CHCH_2-$; o A_1 es $-CH_2CH_2-$ y A_2 es

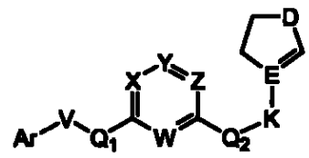
=CH–; y cada A_1 y A_2 es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo como se permite.

En algunas formas de realización, A_1 es $–CH_2–$ y A_2 es $=CHCH_2–$; o A_1 es $–CH_2CH_2–$ y A_2 es

=CH– y puede ser representado por las fórmulas (Ik) y (Im), respectivamente, como se ilustra a continuación:



(Ik)

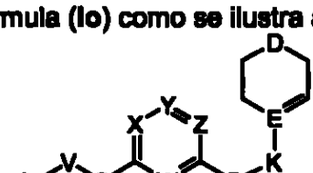


(Im)

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 A_1 es $–CH_2CH_2–$ y A_2 es $=CHCH_2–$ y A_1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 es $–CH_2CH_2–$ y A_2 es $=CHCH_2–$ y se puede representar por la fórmula (Io) como se ilustra a continuación:



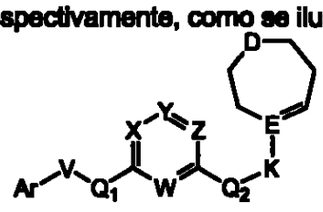
(Io)

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

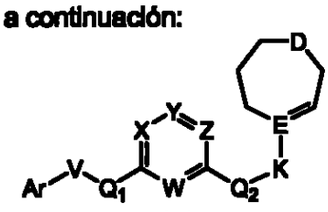
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde A_1 es $–CH_2CH_2–$ y A_2 es $=CHCH_2CH_2–$; o A_1 es $–CH_2CH_2CH_2–$ y A_2 es $=CHCH_2–$; y cada A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

117

En algunas formas de realización, A_1 es $-CH_2CH_2-$ y A_2 es $=CHCH_2CH_2-$; o A_1 es $-CH_2CH_2CH_2-$ y A_2 es $=CHCH_2-$; y puede ser representado por las fórmulas (Iq) y (Is), respectivamente, como se ilustra a continuación:



(Iq)

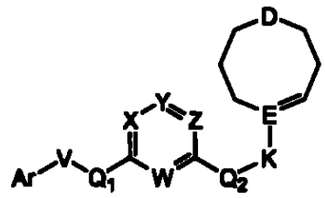


(Is)

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 A_1 es $-CH_2CH_2CH_2-$ y A_2 es $=CHCH_2CH_2-$ y cada A_1 y A_2 es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

En algunas formas de realización, A_1 es $-CH_2CH_2CH_2-$ y A_2 es $=CHCH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (Iu) como se ilustra a continuación:



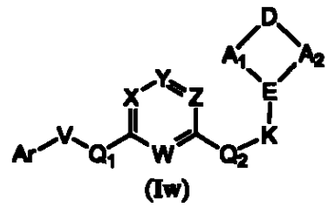
(Iu)

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:

120



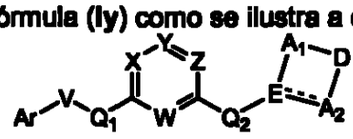
(Iw)

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:



(Iy)

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 C_{3-6} cicloalquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno.

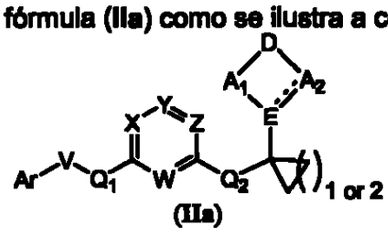
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es cicloalquileno C_{3-6}.

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.

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



(IIa)

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 alquileno C_{1-3} cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno.

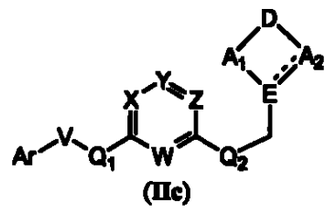
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es $-CH_2CH_2-$ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde K es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno.

En algunas formas de realización, K es $-CH_2-$.

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

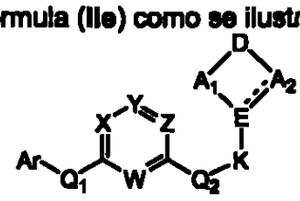


(IIc)

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:



(IIe)

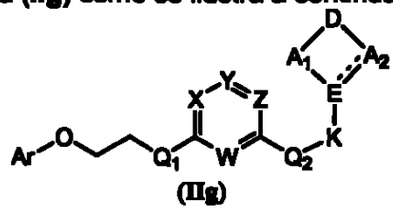
en donde cada variable de la fórmula (IIe) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, V es heteroalquileno 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 heteroalquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionado 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 $-OCH_2CH_2-$ 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 $-OCH_2CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (IIg) como se ilustra a continuación:



(IIg)

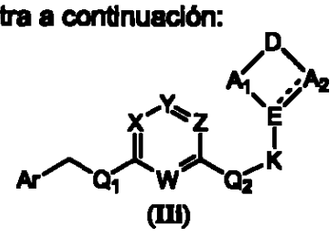
en donde cada variable de la fórmula (IIg) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas formas de realización, V es alquileno 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 alquileno 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 $-CH_2-$ 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 $-CH_2-$ y se puede representar por la fórmula (III) como se ilustra a continuación:



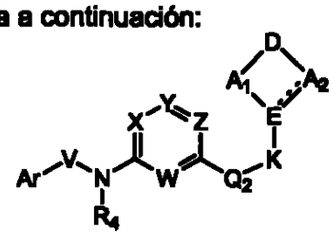
(III)

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

122

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 (IIk) como se ilustra a continuación:



(IIk)

en donde cada variable de la fórmula (IIk) 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_{1-8}.

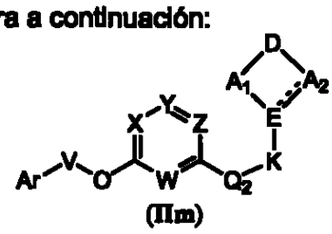
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_4 es H.

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 alquileno 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 (IIm) como se ilustra a continuación:



(IIm)

125

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

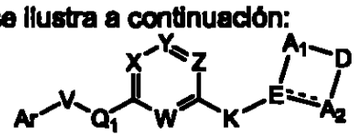
En algunas formas de realización, Q_1 es S.

En algunas formas de realización, Q_1 es S(O), también representado como –S(=O)–.

En algunas formas de realización, Q_1 es $S(O)_2$, también representado como $-S(=O)_2-$.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Q_2 está ausente.

En algunas formas de realización, Q_2 está ausente y se puede representar por la fórmula (IIo) como se ilustra a continuación:

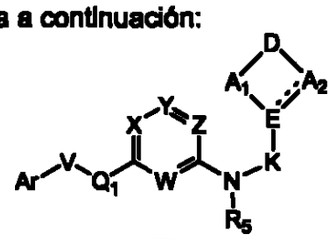


(IIo)

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 Q_2 es NR_5.

En algunas formas de realización, Q_2 es NR_5 y se puede representar por la fórmula (IIq) como se ilustra a continuación:



(IIq)

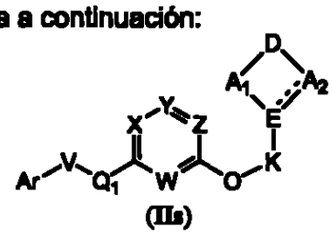
en donde cada variable de la fórmula (IIq) tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_5 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}alquileno–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 (IIs) como se ilustra a continuación:



(IIs)

en donde cada variable de la fórmula (IIs) 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_8.

En algunas formas de realización y es N.

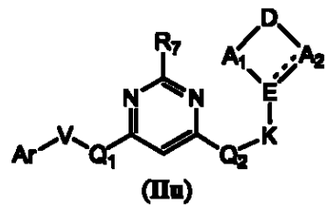
En algunas formas de realización y es CR_7.

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 (IIu) como se ilustra a continuación:

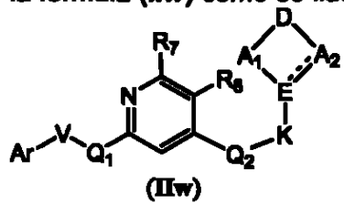


(IIu)

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 CR_7; y Z es CR_8.

En algunas formas de realización, W es CH; X es N; Y es CR_7; y Z es CR_8; y se puede representar por la fórmula (IIw) como se ilustra a continuación:

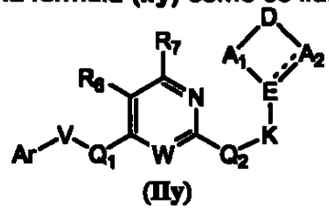


(IIw)

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 CR_8; Y es CR_7; y Z es N o N-óxido.

En algunas formas de realización, W es CH; X es CR_8; Y es CR_7; y Z es N; y se puede representar por la fórmula (IIy) como se ilustra a continuación:



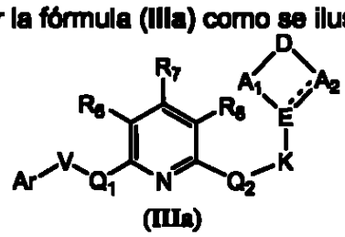
(IIy)

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 CR_8; Y es CR_7; y Z es CR_8.

126

En algunas formas de realización, W es N; X es CR_6; Y es CR_7; y Z es CR_6; y se puede representar por la fórmula (IIIa) como se ilustra a continuación:

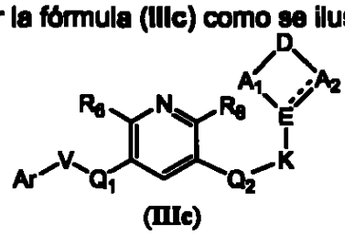


(IIIa)

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 CR_6; Y es N o N-óxido; y Z es CR_6.

En algunas formas de realización, W es CH; X es CR_6; Y es N; y Z es CR_6; y se puede representar por la fórmula (IIIc) como se ilustra a continuación:



(IIIc)

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 R_6 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_6 es H.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_7 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_7 es H.

129

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.

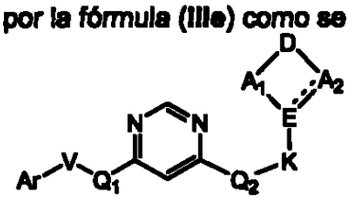
En algunas formas de realización, X es CH.

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:



(IIIe)

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.

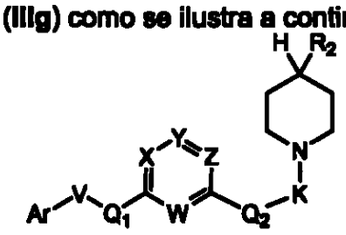
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde E es CH.

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

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:

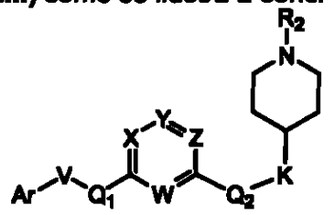


(IIIg)

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:



(IIII)

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

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

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6}carbonilo o carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es etoxicarbonilmetilo (es decir, $-CH_2CO_2Et$) o carboximetilo (es decir, $-CH_2CO_2H$).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6}.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 4–isopropil–fenilo, 4–isobutil–fenilo o 4–isopropoxi–fenilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 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 R_2 es 3–fluoro–fenoxi

En algunas formas de realización R_2 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 C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil

C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol.

En algunas formas de realización, E es N, D es CHR_2 y R_2 es heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, 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 C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y heteroarilo y en donde alquilo C_{1-6} es además opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquil C_{1-6}amino, dialquil C_{1-6}amino y cicloalquilo C_{3-6}.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo, 3–isobutil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo, 3–dimetilaminometil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo, 3–ciclopropil-metil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo ó 3–piridin–2–il–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es heteroariloxi opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C_{1-6}.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 5–isopropoxi–piridin–2–iloxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es arilo, arilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, heteroarilo y heteroarilcarbonilo; en donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es arilo, arilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, heteroarilo y heteroarilcarbonilo; donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carboxamida, carboxi, ciano, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, heterocíclico e hidroxilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6},

132

arilo, arilcarbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, heteroarilo, heteroarilalquileno C_{1-3}, heteroarilcarbonilo y heteroariloxi, en donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxi, cicloalquilo C_{3-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es alcoxi C_{1-6}carbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es *ter*–butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 3–metil–butoxicarbonilo, ciclobutoxicarbonilo o 1–etil–propoxicarbonilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en 5–butil–piridin–2–carbonilo, 6–cloro–piridin–2–carbonilo, 6–bromo–piridin–2–carbonilo, 6–metil–piridin–2–carbonilo, 6–fluoro–piridin–2–carbonilo, piridin–2–carbonilo, 5–bromo–piridin–3–carbonilo, 5–metil–piridin–3–carbonilo y 5,6–dicloro–piridin–3–carbonilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y halógeno.

135

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 5–fluoro–piridin–2–ilo, 5–isopropoxi–piridin–2–ilo ó 3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es heteroarilalquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilmetilo ó 2–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–etilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} carbonilo o carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es etoxicarbonilmetilo ($-CH_2CO_2Et$), carboximetilo ($-CH_2CO_2H$), 2–etoxicarbonil–etilo ($-CH_2CH_2CO_2Et$) o 2–carboxi–etilo ($-CH_2CH_2CO_2H$).

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos alcoxi C_{1-6}.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_2 es 4–isopropoxi–fenilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13}.

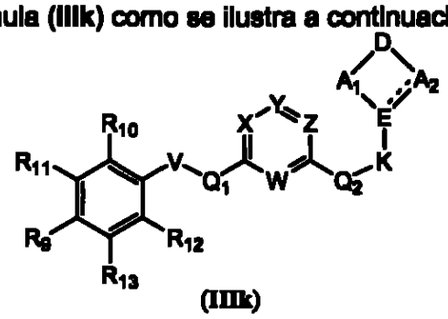
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13}.

134

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, 4,5,6,7–tetrahidro–2H–indazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, tienilo, 1H–pirazolo[3,4–b]piridinilo, tiazolilo, 5–oxo–4,5–dihidro–1H–pirazolilo, isoxazolilo y [1,3,4]tiadiazolilo o su N-óxido.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en piridin–2–ilo, piridin–3–ilo, piridin–4–ilo, 4,5,6,7–tetrahidro–2H–indazol–3–ilo, quinolin–6–ilo, benzotiazol–6–ilo, tien–2–ilo, tien–3–ilo, 1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–ilo, tiazol–2–ilo, 5–oxo–4,5–dihidro–1H–pirazol–3–ilo, isoxazol–4–ilo y [1,3,4]tiadiazol–2–ilo o su N-óxido.

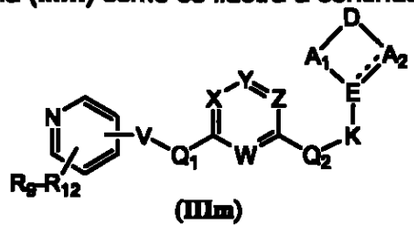
Algunas formas de realización de la presente invención se pueden representar por la fórmula (IIIk) como se ilustra a continuación:



(IIIk)

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 se pueden representar por la fórmula (IIIm) como se ilustra a continuación:



(IIIm)

135

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

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



(IIIo)

en donde cada variable de la fórmula (IIIo) 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_9 es acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, arilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}sulfonamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, hidroxilo, sulfonamida y tiol; en donde alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, amino, arilo, carbamimidoílo, heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfonilo, amino, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}amino, halógeno, heteroarilo, heterocíclico e hidroxilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con acil C_{1-6}sulfonamida. En algunas formas de realización, R_9 es:

138

acetilsulfamoil–metilo [es decir $–CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_3$],

propionilsulfamoil–metilo [es decir $–CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$],

2–acetilsulfamoil–etilo [es decir $–CH_2CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_3$], o

2–propionilsulfamoil–etilo [es decir $–CH_2CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$].

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, e hidroxilo; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde dicho grupo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 es acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxi, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}sulfonamida, guanidina, halógeno, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocíclicosulfonilo, hidroxilo, sulfonamida y tiol; en donde alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, amino y carbamimidoílo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, amino, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo, heterocíclico e hidroxilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 es acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-}

137

$_6$sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxi, ciano, dialquil C_{1-6}sulfonamida, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heterocíclicosulfonilo, hidroxilo y sulfonamida; en donde alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino y carbamimidoílo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, amino, heteroarilo, heterocíclico e hidroxilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en metanosulfonilo (CH_3SO_2–), 2–metanosulfonil–etilo ($CH_3SO_2CH_2CH_2$–), acetilsulfamoílo [MeC(=O)NHS(=O)$_2$–], propionilsulfamoílo [EtC(=O)NHS(=O)$_2$–], etilsulfanilo (CH_3CH_2S–), *isopropilsulfanilo* [$(CH_3)_2CHS$–], etilsulfamoílo ($CH_3CH_2NHSO_2$–), metilsulfamoílo (CH_3NHSO_2–), dimetilsulfamoílo [$(CH_3)_2NSO_2$–], metilsulfamoilmetilo [$CH_3NHSO_2CH_2$–], sulfamoílo (H_2NSO_2–), [1,2,4]triazol–1–ilo, [1,2,4]triazol–1–ilmetilo, 2–[1,2,4]triazol–1–il–etilo, metoxi (CH_3O–), 2–oxo–oxazolidin–4–ilmetilo, 1,1–dioxo–1λ^6–tiomorfolin–4–ilmetilo, pirazol–1–ilo, trifluorometanosulfonilo (CF_3SO_2–), morfolin–4–sulfonilo, piridin–2–carbonilo, F, Cl, ciano, Br, carboxi, butirilo [$CH_3CH_2CH_2C(=O)$–], propoxicarbonilo [$CH_3CH_2CH_2OC(=O)$–], hidroxi, propilcarbamoílo [$CH_3CH_2NHC(=O)$–], *N*–hidroxicarbamimidoílo [$NH_2C(=NOH)$–], carbamimidoílo [$NH_2C(=NH)$–], *N*–etilcarbamimidoílo [$CH_3CH_2NHC(=NH)$–] y 2–amino–etilamino [$NH_2CH_2CH_2NH$–].

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, carboxi y halógeno; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros y está opcionalmente sustituido con halógeno.

140

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, metoxi (CH_3O–), metilo, etilo y carboxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, guanidina, haloalcoxi C_{1-6} y halógeno; en donde alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino y amino están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, di–alquilamino C_{1-6}, heteroarilo y heterocíclico.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, dialquil C_{1-6}amino, ciano, haloalcoxi C_{1-6} y halógeno; en donde alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6} amino y amino están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, di–alquilamino C_{1-6} y heterocíclico

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en metanosulfonilo (CH_3SO_2–), ciano, F, Cl, Br, I, metilo, metoxi (CH_3O–), etilamino (CH_3CH_2NH–), etilsulfanilo (CH_3CH_2S–), isopropilsulfanilo[$(CH_3)_2CHS$–], hidroxi, isopropoxi [$(CH_3)_2CHO$–], propoxi ($CH_3CH_2CH_2O$–), dimetilamino [$(CH_3)_2N$–], propilamino ($CH_3CH_2CH_2NH$–), isopropilamino [$(CH_3)_2CHNH$–], acetilamino [$CH_3C(=O)NH$–],

piperidin–1–ilo, trifluorometoxi (CF_3O–), oxazol–5–ilo, etinilo (HC≡C–), 3–metil–butilamino [$(CH_3)_2CHCH_2CH_2NH$–], 2–morfolin–4–il–etilamino, acetilsulfamoílo [MeC(=O)NHS(=O)$_2$–], propionilsulfamoílo [EtC(=O)NHS(=O)$_2$–], tetrahidro–furan–2–ilmetoxi, morfolin–4–ilo, 4–metil–piperazin–1–ilo, butilamino, 2–pirrolidin–1–il–etoxi, 2–dimetilamino–etoxi, 2–morfolin–4–il–etoxi, morfolin–4–ilamino, 2–metoxi–etilamino y tetrahidro–furan–2–ilmetil–amino.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-6}, e hidroxilo; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde dicho grupo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, hidroxilo, metoxi (CH_3O–), ciano, metilo y trifluorometoxi.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, carboxi, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, guanidina, haloalquilo C_{1-6} y halógeno; donde , alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino y amino están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo y heterocíclico.

140

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6} sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6} carboxamida, alquil C_{1-6} sulfonilo, carboxi, haloalquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en metansulfonilo (CH_3SO_2–), metoxi (CH_3O–), carboxi, acetilsulfamoílo [MeC(=O)NHS(=O)$_2$–], propionilsulfamoílo [EtC(=O)NHS(=O)$_2$–], acetilamino [$CH_3C(=O)NH$–], F, Cl, Br, metilo y trifluorometilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en metoxi (CH_3O–), metilo, F, Cl y Br.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, arilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, guanidina, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, heteroarilo y heterocíclico; en donde alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, amino y arilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonilo, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, heteroarilo y heterocíclico.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en acil C_{1-}

143

$_6$sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}tio, arilo, arilsulfonilo, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, heteroarilo y heterocíclico; en donde arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste en ciano, F, Cl, Br, acetilamino [$CH_3C(=O)NH$–], metoxi (CH_3O–), metilo, propoxi ($CH_3CH_2CH_2O$–), propilamino ($CH_3CH_2CH_2NH$–), isopropilamino [$(CH_3)_2CHNH$–], fenilo, *t*–butilo, 4–metilfenilo, etilo, metilsulfanilo (CH_3S–), morfolin–4–ilo, bencensulfonilo, trifluorometilo (CF_3–), ciclopropilo, carbamoílo [$H_2NC(O)$–], 3,4–difluorofenilo, 4–clorofenilo, 1–metil–pirrolidin–2–ilo, acetilsulfamoílo [$MeC(=O)NHS(=O)_2$–], propionilsulfamoílo [$EtC(=O)NHS(=O)_2$–] y piridin–2–ilo.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y halógeno.

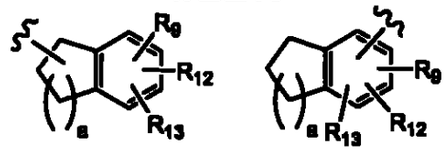
Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente metilo, F o Cl.

Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a compuestos en donde Ar es fenilo y dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los carbonos 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 en donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.

En algunas formas de realización, Ar es fenilo y junto con dos grupos R_{10} y R_{11} adyacentes forman un cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, como se representa en la TABLA 5:

142

TABLA 5



donde "a" es 1, 2 ó 3 para dar un cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros que se fusiona con el grupo fenilo, en donde dos de los carbonos del anillo se comparten entre el cicloalquilo y el grupo fenilo.

En algunas formas de realización, los carbonos del cicloalquilo (es decir, los carbonos que no son aromáticos) de la TABLA 5 son reemplazados por 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados sin limitaciones de O, S y N, en donde N está sustituido con H o alquilo C_{1-6}, en consecuencia forma un grupo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros.

En algunas formas de realización, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo.

En algunas formas de realización, el grupo heterocíclico de 5 miembros junto con el grupo fenilo es un grupo 2,3–dihidro–benzofuran–5–ilo o benzo[1,3]dioxol–5–ilo.

En algunas formas de realización, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo. En algunas formas de realización, el grupo heterocíclico de 6 miembros junto con el grupo fenilo es un grupo 2,3–dihidro–benzo[1,4]dioxin–6–ilo ó 2,3–dihidro–benzo[1,4]dioxin–2–ilo.

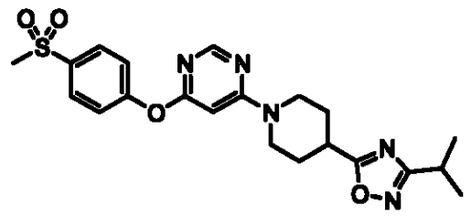
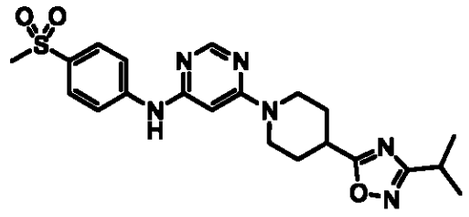
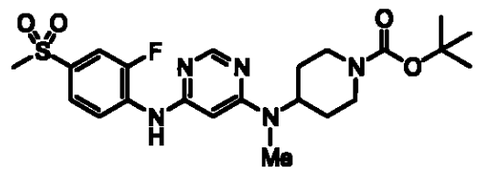
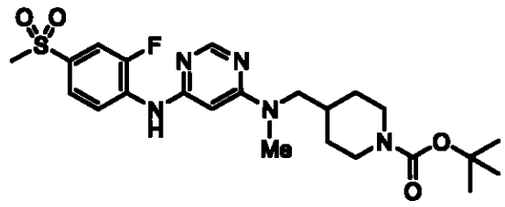
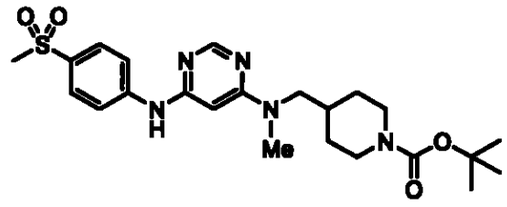
En algunas formas de realización, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo. En algunas formas de realización, el grupo heterocíclico de 7 miembros junto con el grupo fenilo es un grupo 3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]dioxepin–7–ilo.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen compuestos ilustrados en las TABLAS A y B que se muestran a continuación.

145

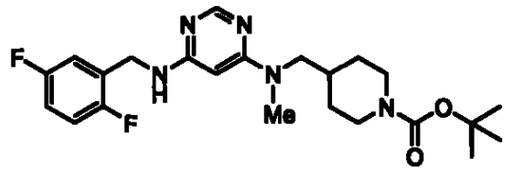
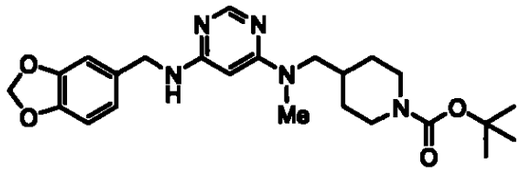
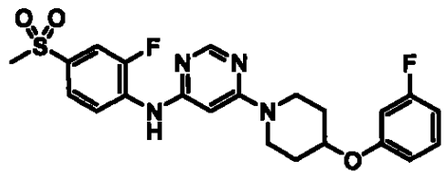
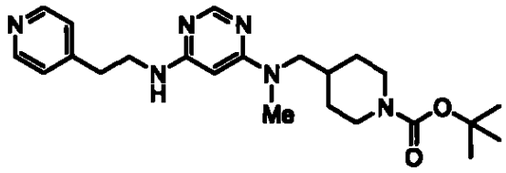
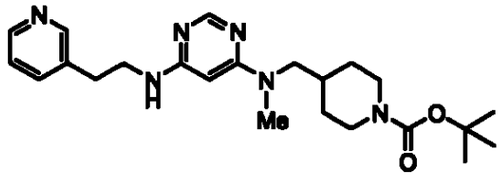
143

TABLA A

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A1		4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina
A2		{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
A3		Éster ter-butílico de ácido 4-[[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico
A4		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A5		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

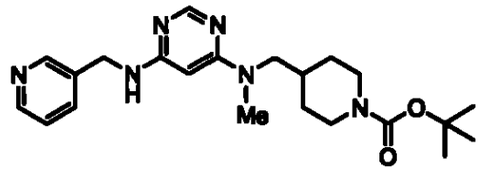
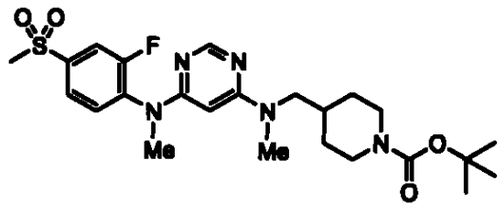
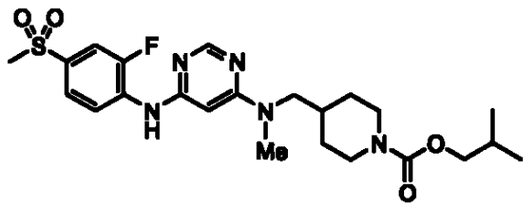
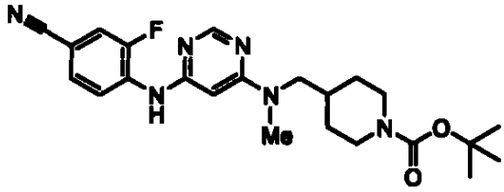
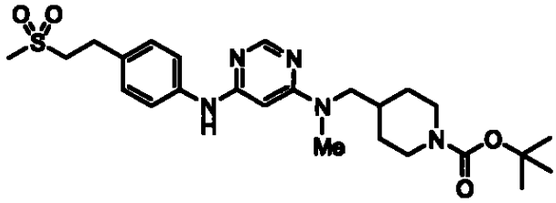
146

144

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A6		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A7		Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A8		(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A9		Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A10		Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-3-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

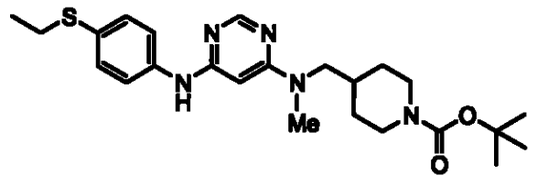
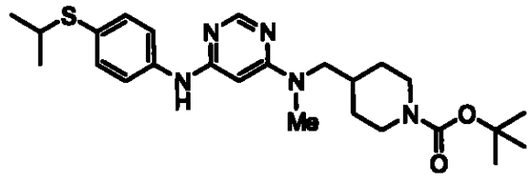
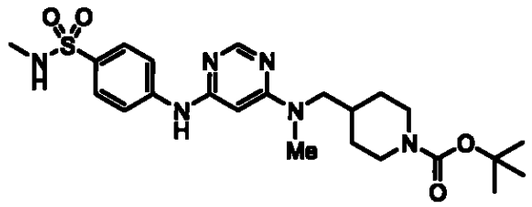
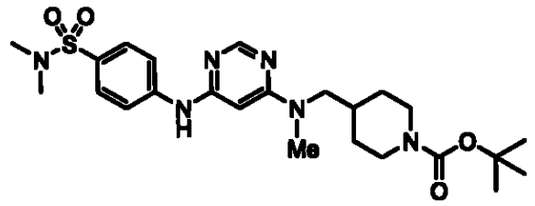
147

145

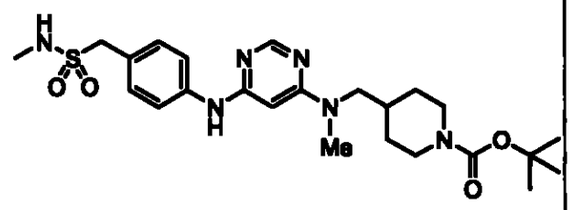
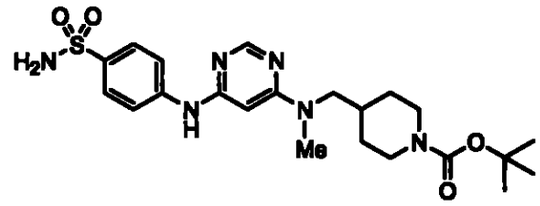
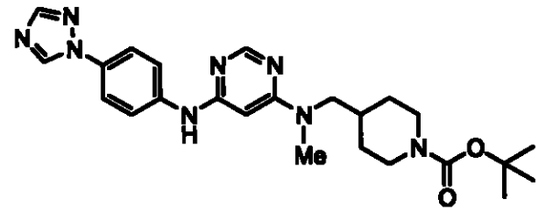
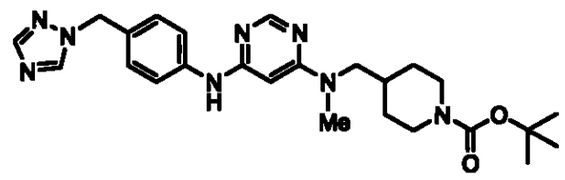
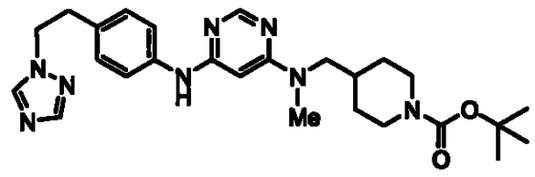
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A11		Éster ter–butílico del ácido 4–[(metil–{6–[(piridin–3–ilmetil)–amino]–pirimidin–4–il}–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico
A12		Éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–metil–amino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico
A13		Éster isobutílico del ácido 4–({[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A14		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–ciano–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A15		Éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[4–(2–metansulfonil–etil)–fenilamino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico

148

146

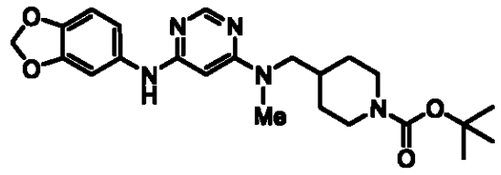
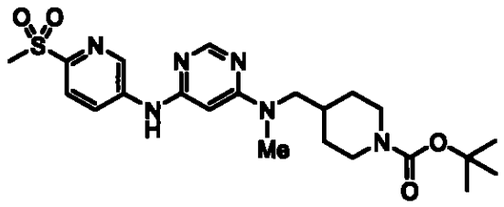
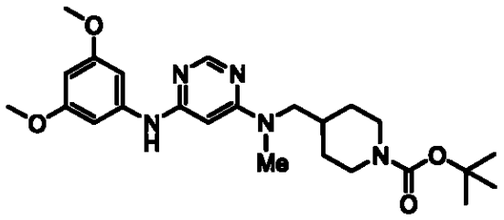
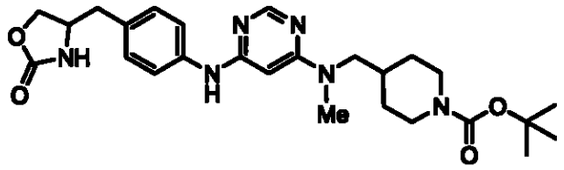
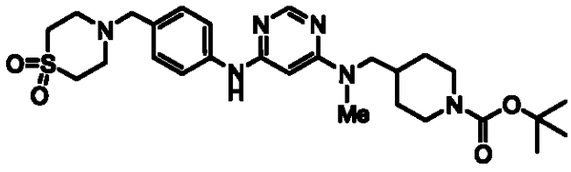
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A16		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–etilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A17		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–isopropilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A18		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–etilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A19		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–metilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A20		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–dimetilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico

149

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A21		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–metilsulfamoilmetil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A22		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–sulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A23		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–[1,2,4]triazol–1–il–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A24		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–[1,2,4]triazol–1–ilmetil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A25		Éster ter–butílico del ácido 4–[(metil–{6–[4–(2–[1,2,4]triazol–1–il–etil)–fenilamino]–pirimidin–4–il}–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico

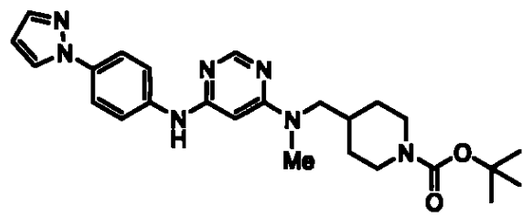
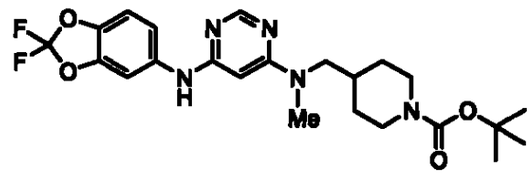
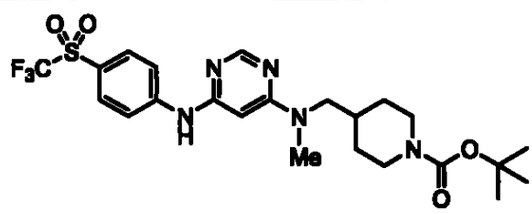
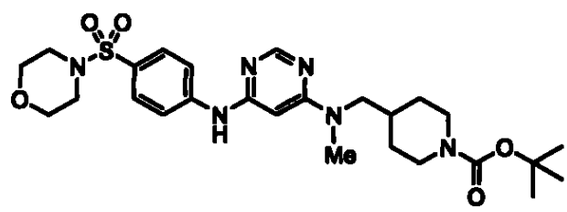
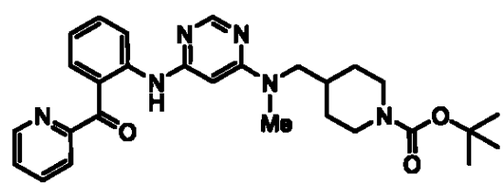
150

148

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A26		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(benzo[1,3]dioxol–5–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A27		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(6–metansulfonil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A28		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(3,5–dimetoxi–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A29		Éster ter–butílico del ácido 4–[(metil–{6–[4–(2–oxo–oxazolidin–4–ilmetil)–fenilamino]–pirimidin–4–il}–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico
A30		Éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[4–(1,1–dioxo–1λ6–tiomorfolin–4–ilmetil)–fenilamino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico

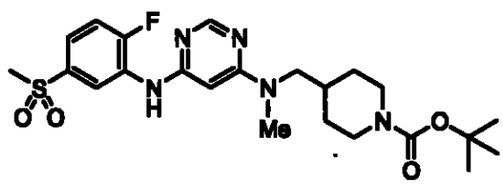
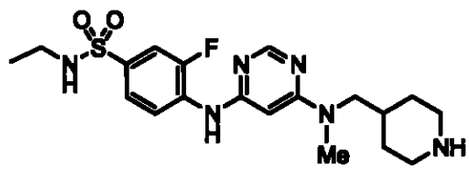
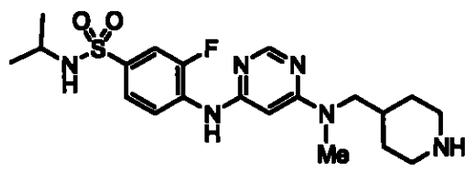
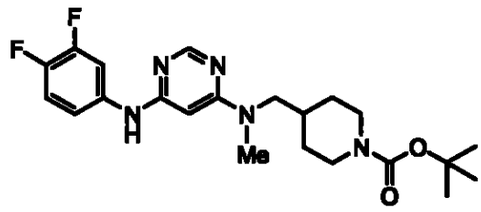
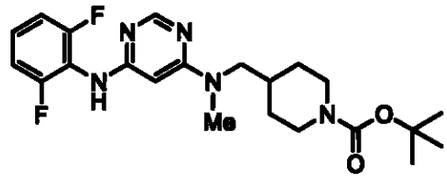
151

149

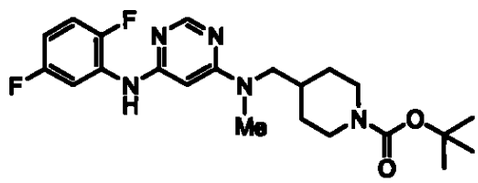
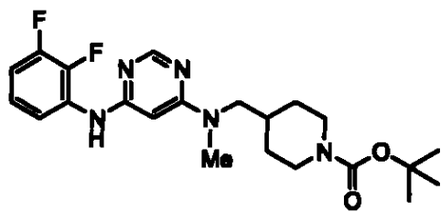
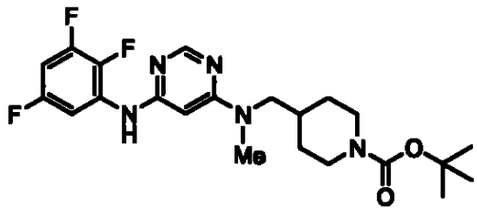
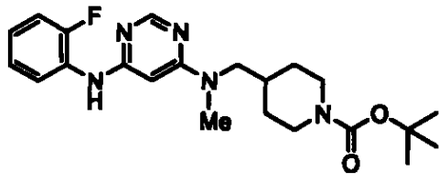
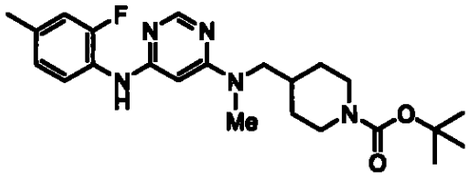
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A31		Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A32		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A33		Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-trifluorometansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A34		Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A35		Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(piridin-2-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

182

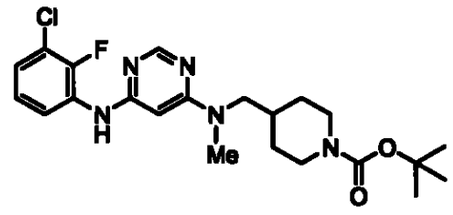
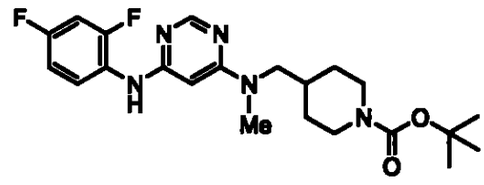
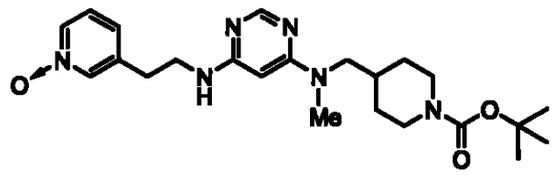
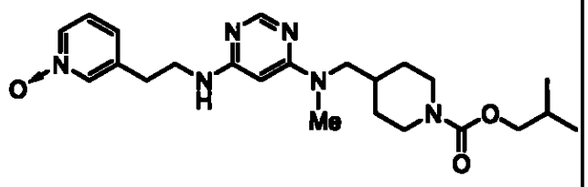
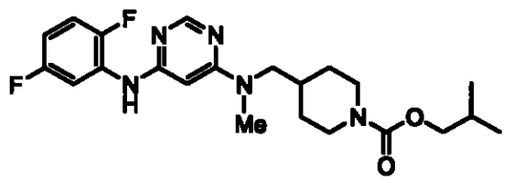
150

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A36		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-5-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A37		N-etil-3-fluoro-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida
A38		3-fluoro-N-isopropil-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida
A39		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A40		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

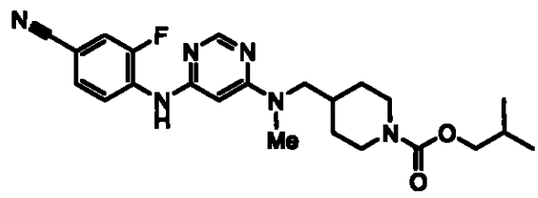
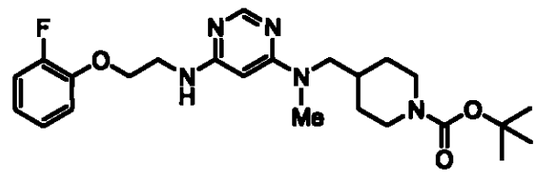
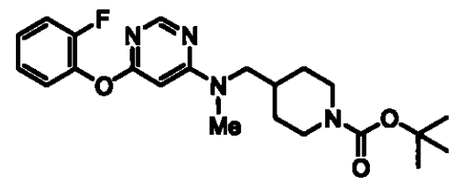
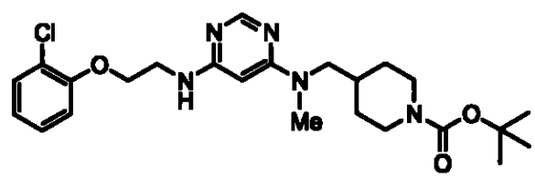
751

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A41		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A42		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,3-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A43		Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A44		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A45		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

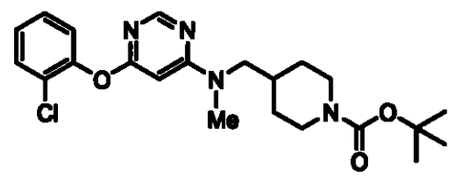
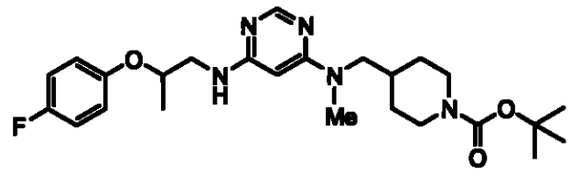
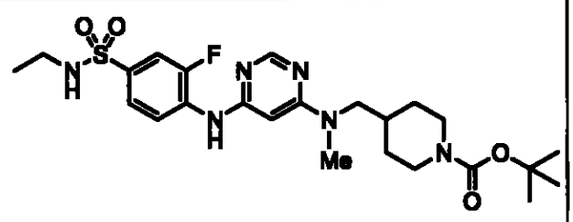
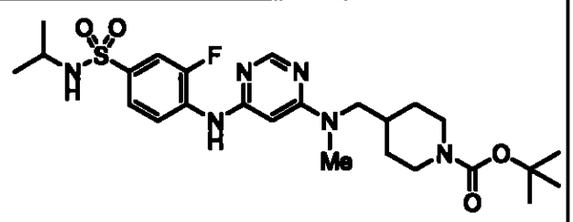
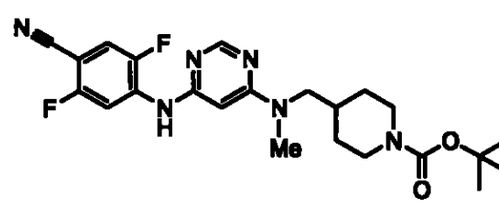
184

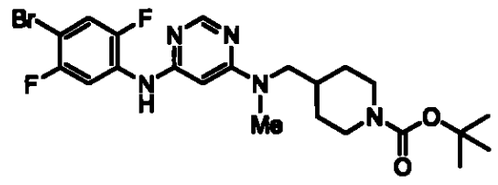
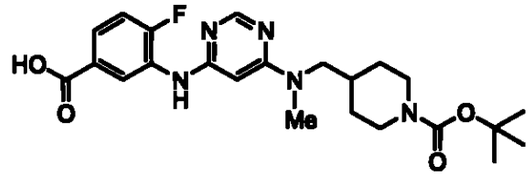
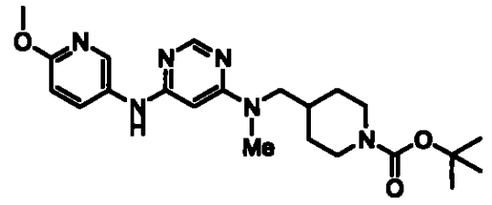
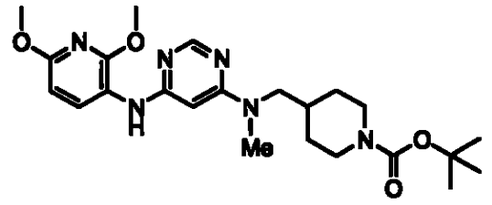
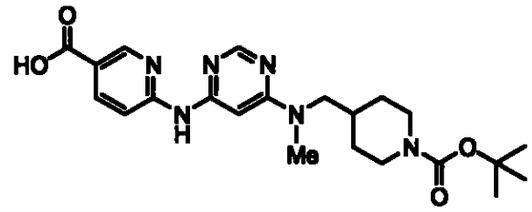
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A46		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A47		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A48		Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A49		Éster isobutílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A50		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

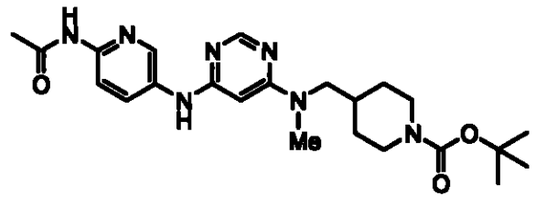
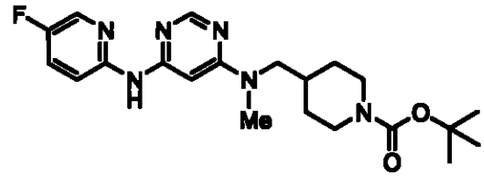
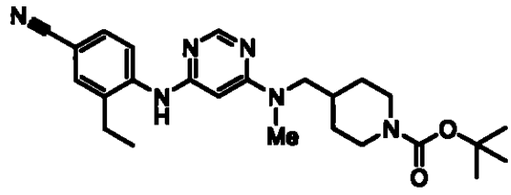
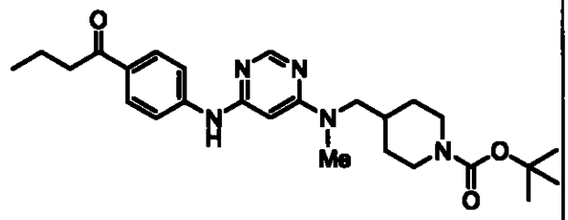
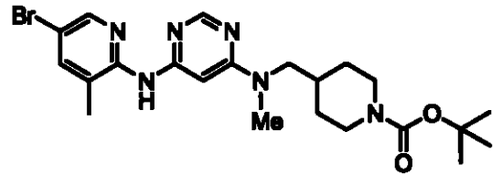
153

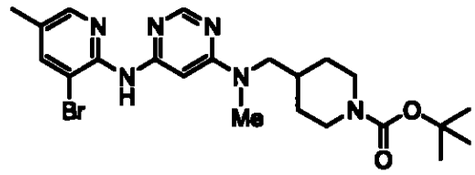
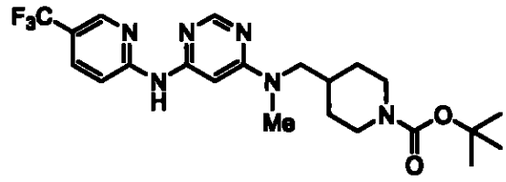
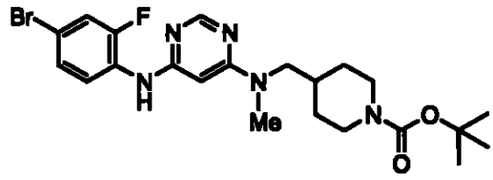
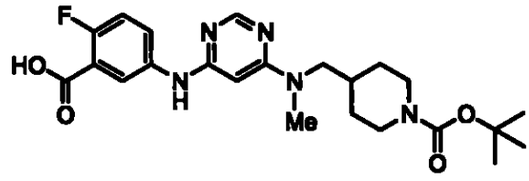
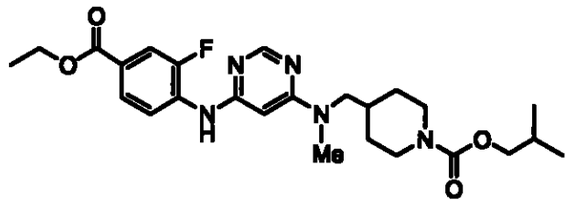
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A51		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A52		Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-fluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A53		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A54		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A55		Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-cloro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

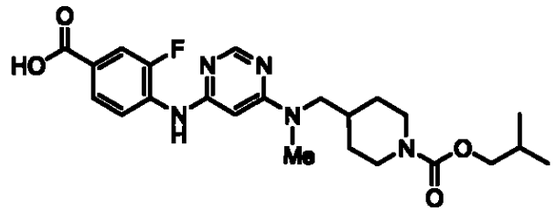
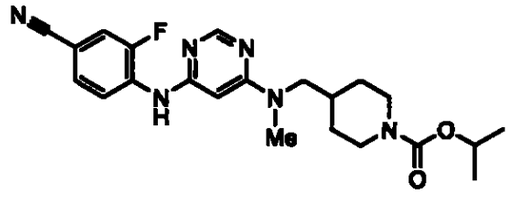
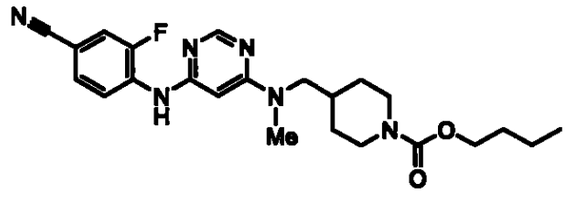
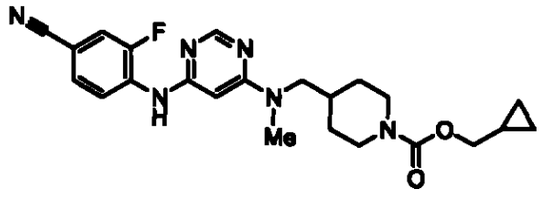
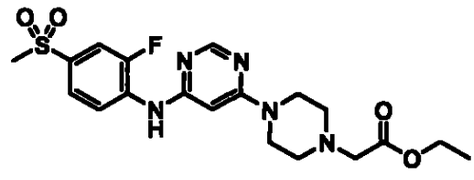
186

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A56		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2–cloro–fenoxi)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A57		Éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[2–(4–fluoro–fenoxi)–propilamino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico
A58		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–etilsulfamoil–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A59		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2–fluoro–4–isopropilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A60		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–ciano–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico

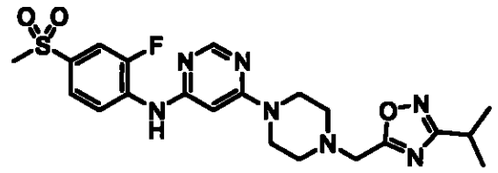
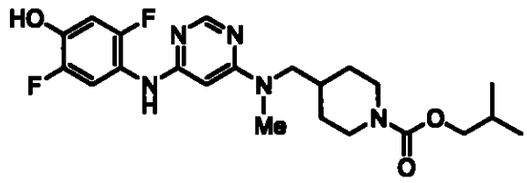
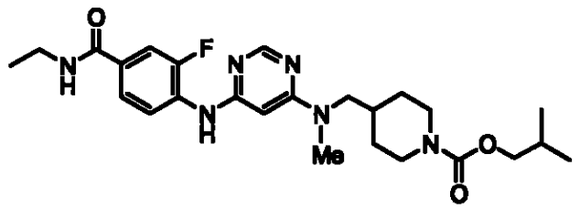
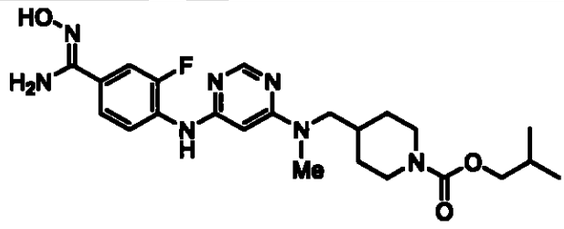
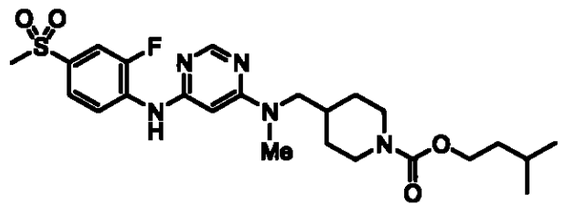
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A61		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–bromo–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A62		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(5–carboxi–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A63		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(6–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A64		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2,6–dimetoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A65		Éster ter–butílico del ácido 6–[6–[(1–tert–butoxicarbonil–piperidin–4–ilmetil)–metil–amino]–pirimidin–4–ilamino}–nicotínico

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A66		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(6–acetilamino–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A67		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(5–fluoro–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A68		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–ciano–2–etil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A69		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–butirilil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A70		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(5–bromo–3–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A71		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(3–bromo–5–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A72		Éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(5–trifluorometil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A73		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–bromo–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A74		Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(3–carboxi–4–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico
A75		Éster isobutílico del ácido 4–({[6–(4–etoxicarbonil–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico

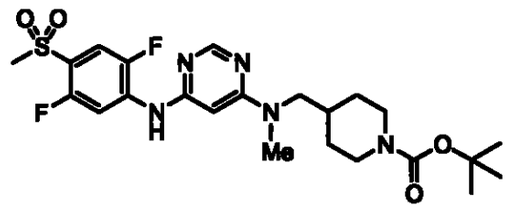
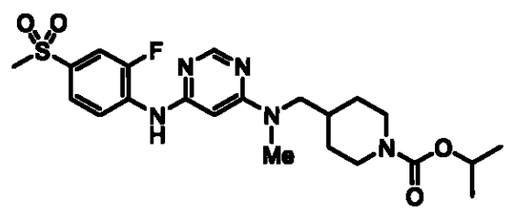
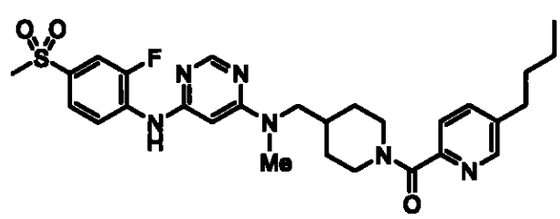
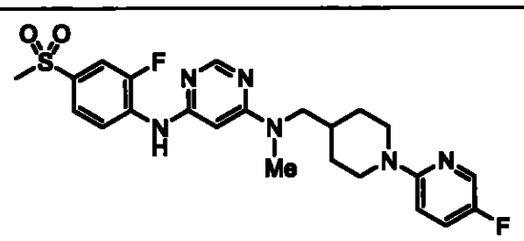
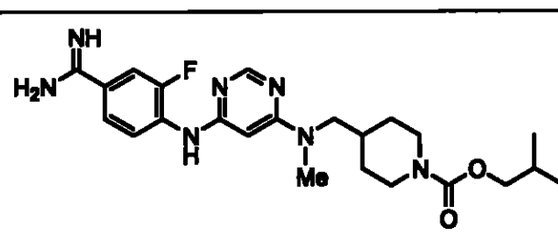
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A76		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A77		Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A78		Éster butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A79		Éster ciclopropilmetílico del ácido 4-({[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A80		Éster etílico del ácido {4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

159

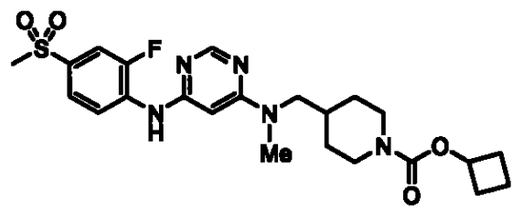
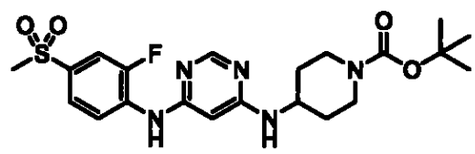
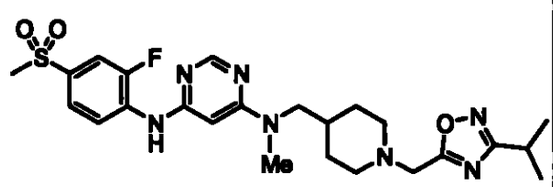
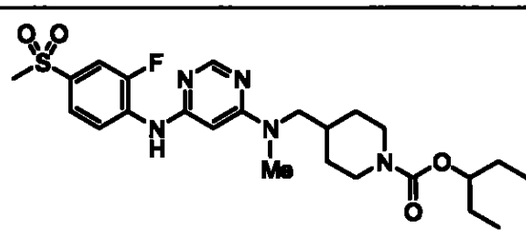
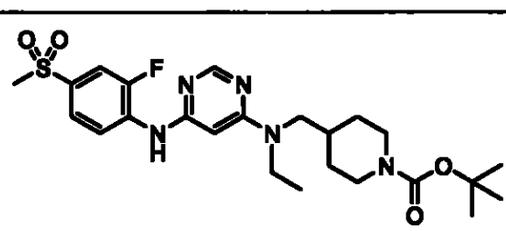
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A81		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A82		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A83		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A84		Éster isobutílico del ácido 4-[({6-[2-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A85		Éster 3 metil-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

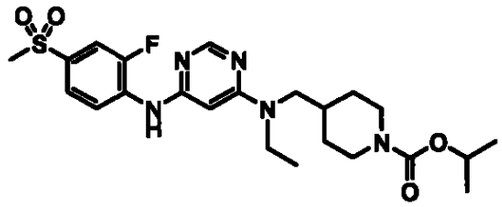
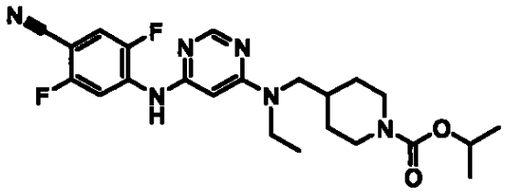
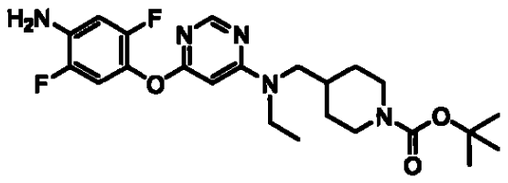
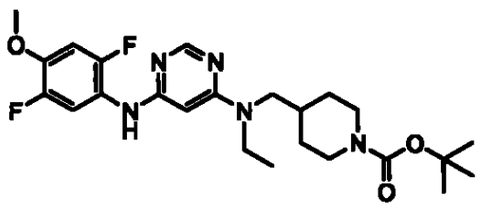
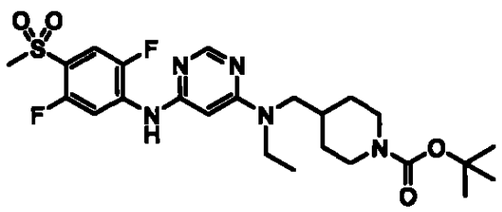
162

160

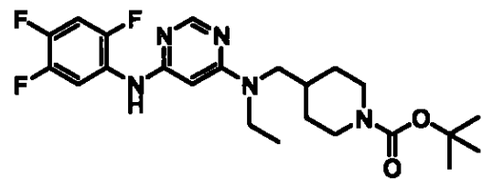
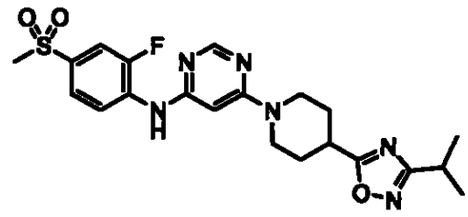
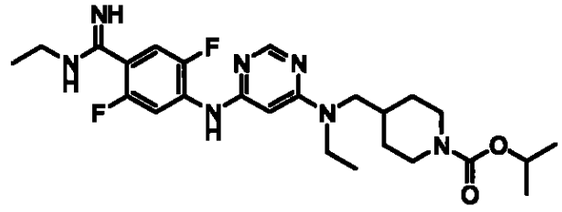
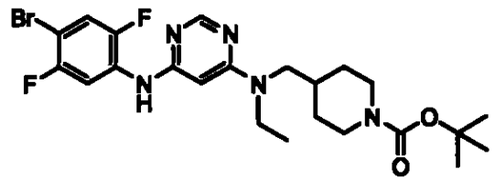
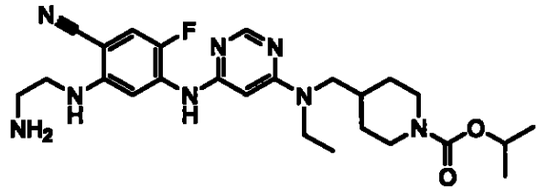
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A86		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A87		Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A88		(5-butil-piridin-2-il)-[4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-il]-metanona
A89		N-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-N'-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-N'-metil-pirimidin-4,6-diamina
A90		Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carbamimidoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

163

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A91		Éster ciclobutílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A92		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
A93		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
A94		Éster 1-etil-propílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A95		Éster ter-butílico del ácido 4-({etil-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

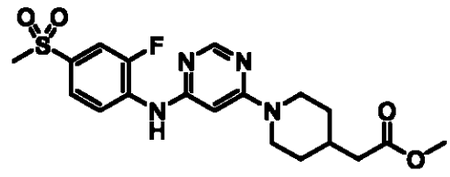
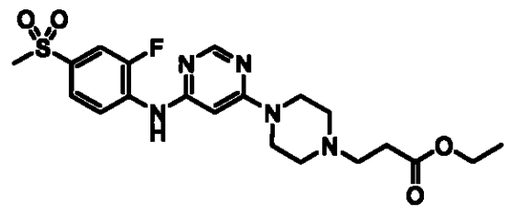
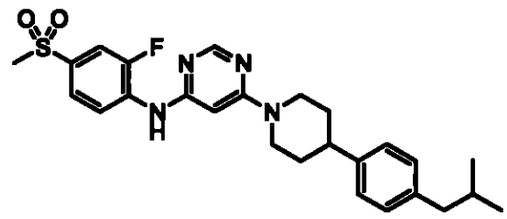
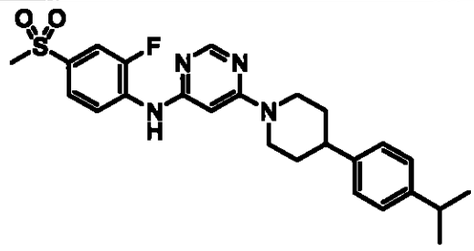
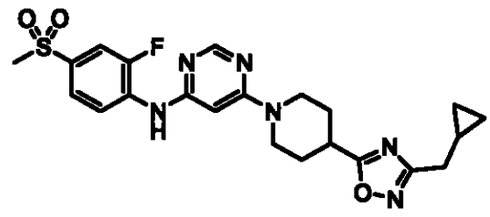
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A96		Éster isopropílico del ácido 4-({etil-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A97		Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A98		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-amino-2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A99		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A100		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

163

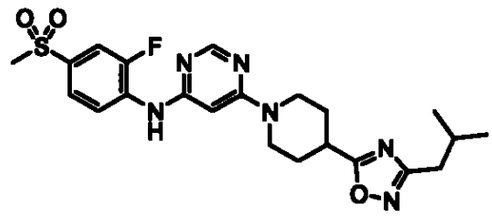
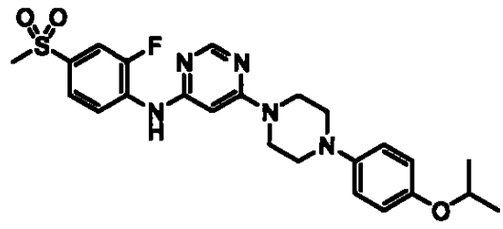
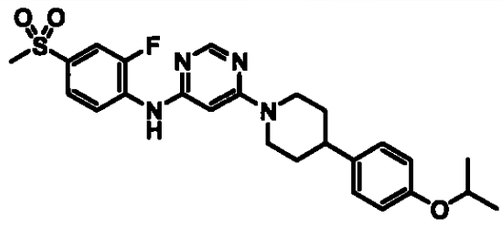
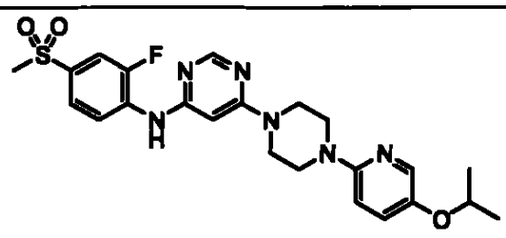
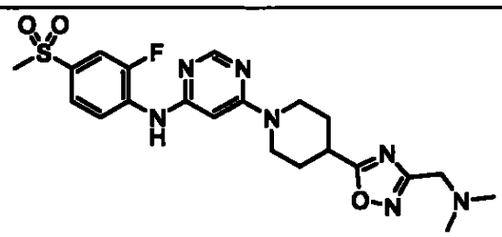
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A101		Éster ter-butílico del ácido 4-({etil-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A102		(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A103		Éster isopropílico del ácido 4-[(etil-{6-[4-(N-etilcarbamimidoil)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico
A104		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A105		Éster isopropílico del ácido 4-[({6-[5-(2-amino-etilamino)-4-ciano-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

166

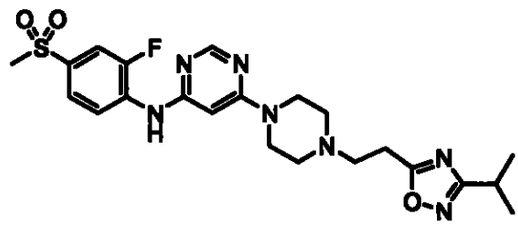
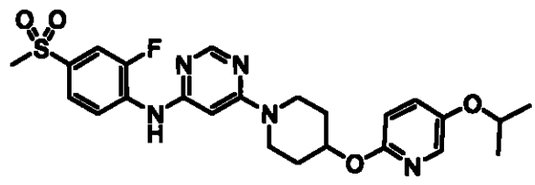
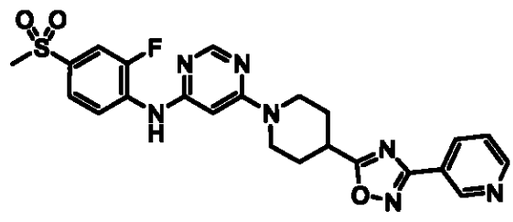
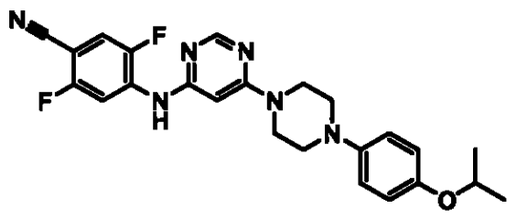
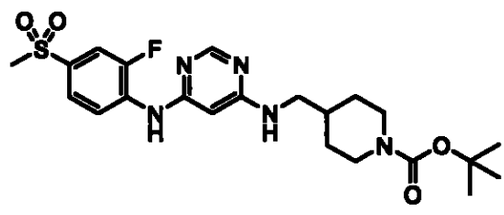
164

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A106		Éster metílico del ácido {1-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-acético
A107		Éster etílico del ácido 3-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propiónico
A108		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isobutil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A109		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A110		{6-[4-(3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina

167

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A111		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A112		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A113		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A114		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A115		{6-[4-(3-dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina

166

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A116		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-(6-{4-[2-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina
A117		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A118		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
A119		2,5-difluoro-4-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-benzonitrilo
A120		Éster ter-butílico del ácido 4-{[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico

169

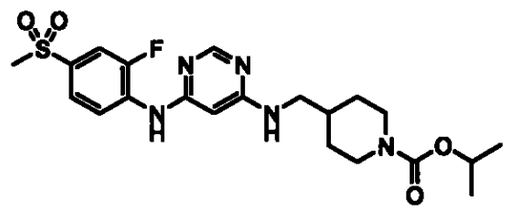
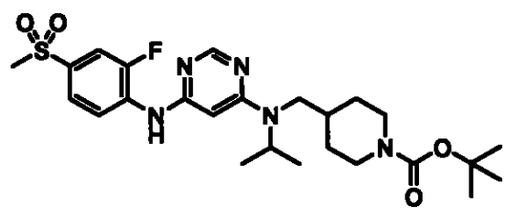
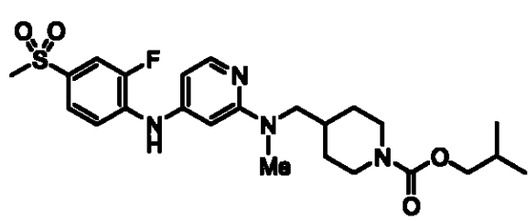
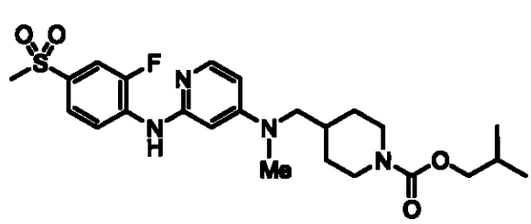
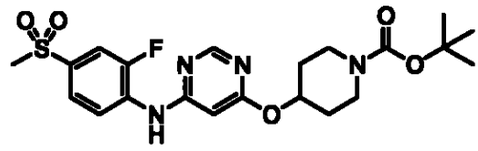
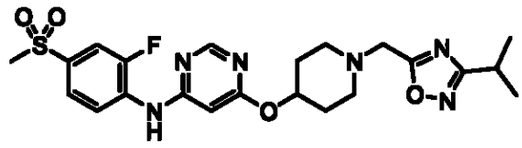
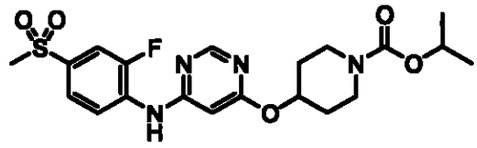
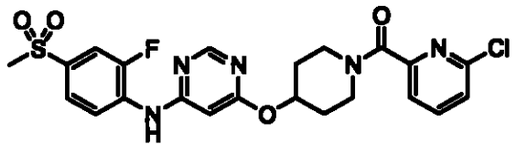
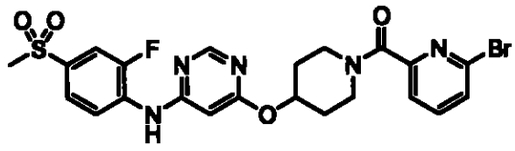
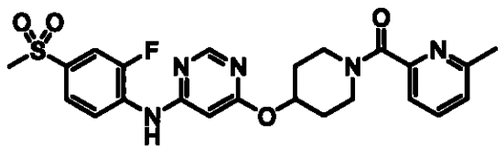
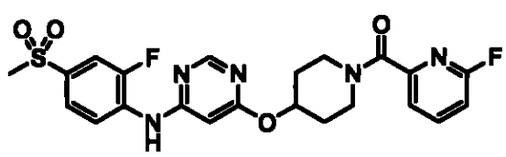
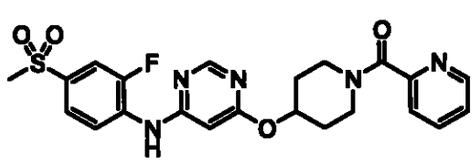
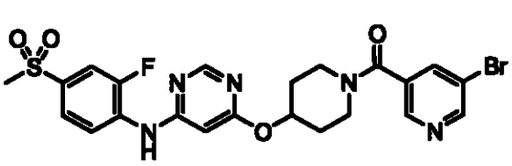
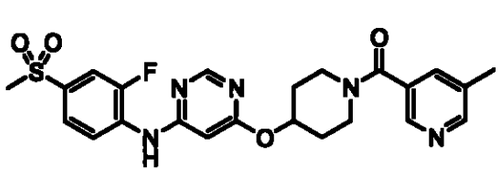
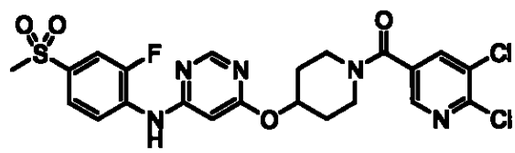
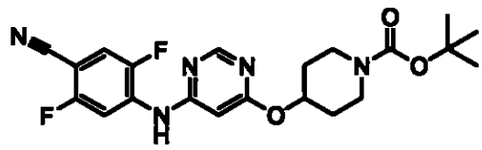
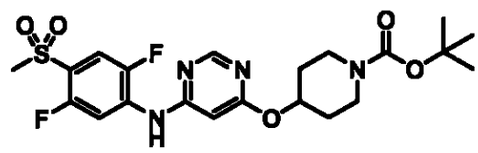
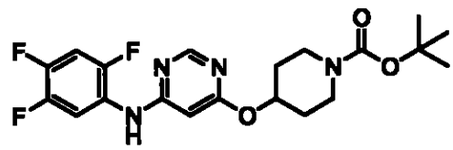
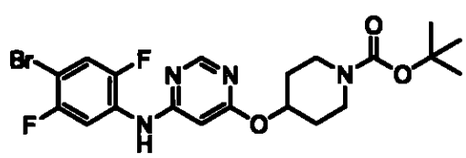
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
A121		Éster isopropílico del ácido 4-{[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico
A122		Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A123		Éster isobutílico del ácido 4-({[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico
A124		Éster isobutílico del ácido 4-({[2-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

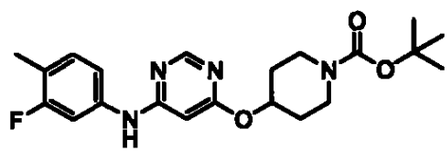
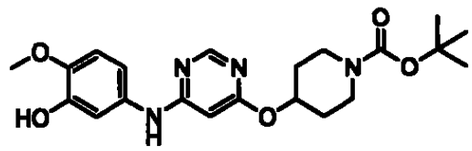
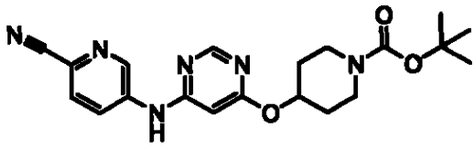
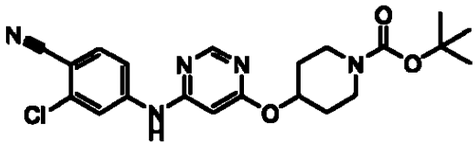
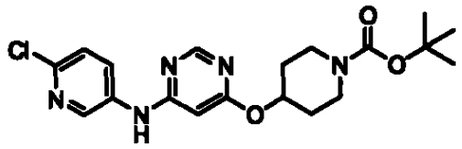
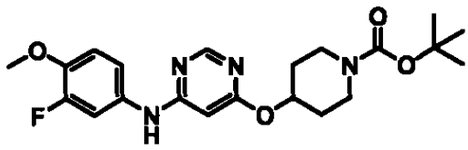
TABLA B

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B1		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B2		(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilmetil)–piperidin–4–iloxi]–pirimidin–4–il}–amina
B3		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B4		(6–cloro–piridin–2–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona
B5		(6–bromo–piridin–2–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona

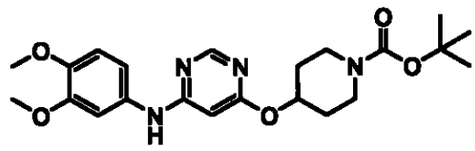
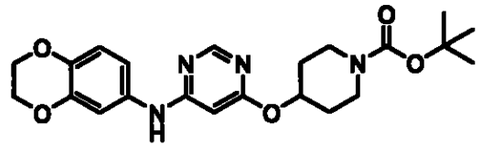
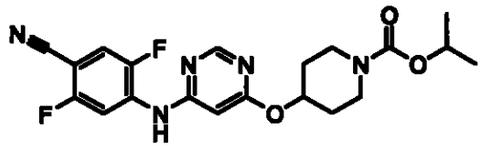
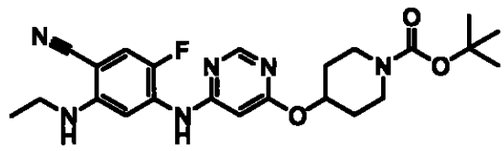
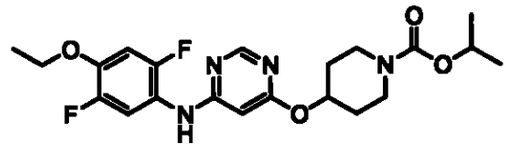
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B6		{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona
B7		{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-2-il)-metanona
B8		{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
B9		(5-bromo-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
B10		{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona

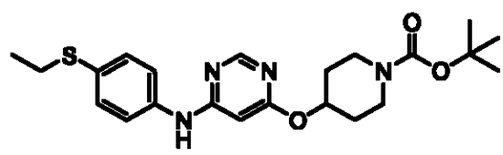
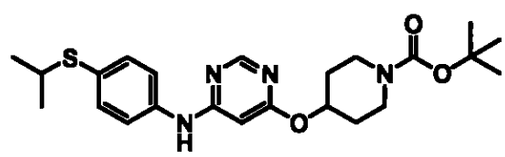
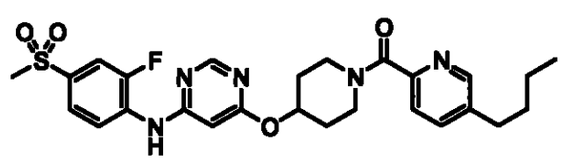
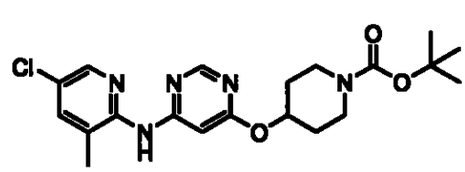
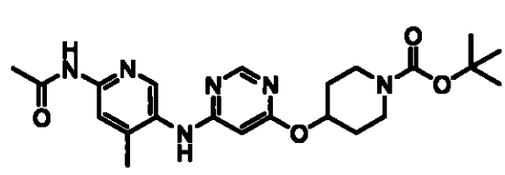
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B11		(5,6-dicloro-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
B12		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B13		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B14		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B15		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

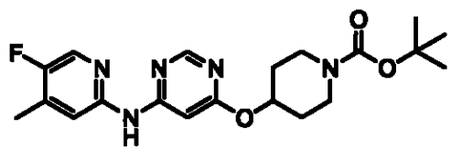
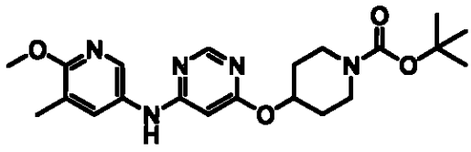
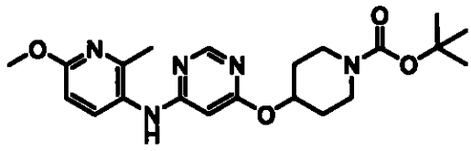
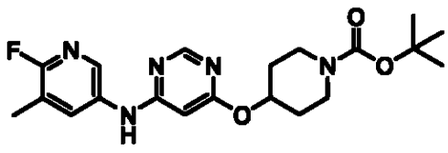
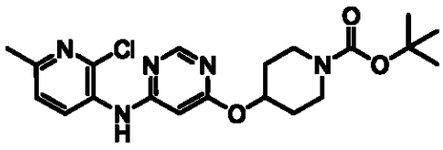
171

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B16		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–fluoro–4–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B17		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–hidroxi–4–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B18		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–ciano–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B19		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–cloro–4–ciano–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B20		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–cloro–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B21		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–fluoro–4–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

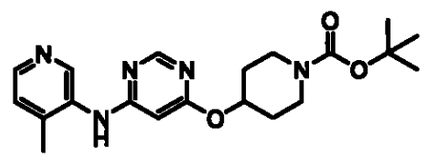
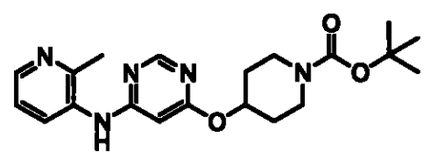
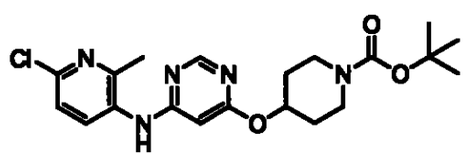
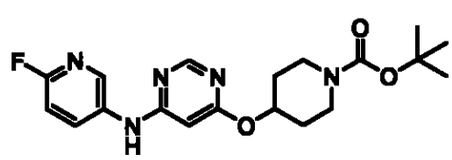
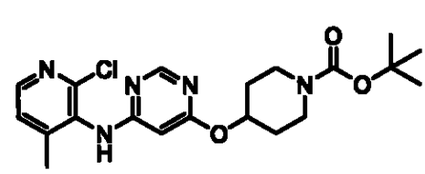
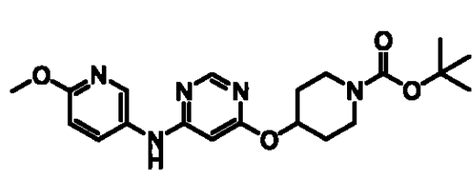
174

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B22		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3,4–dimetoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B23		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,3–dihidro–benzo[1,4]dioxin–6–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B24		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–ciano–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B25		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–ciano–5–etilamino–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B26		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–etoxi–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

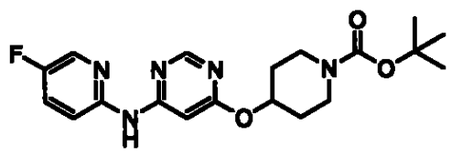
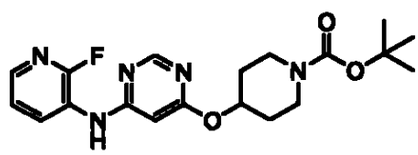
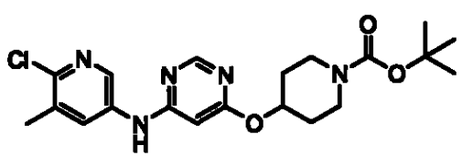
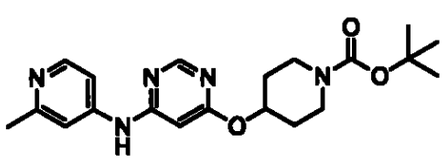
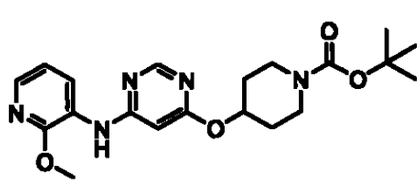
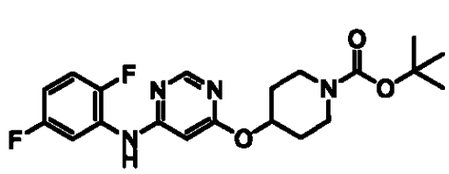
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B27		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–etilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B28		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–isopropilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B29		(5–butil–piridin–2–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona
B30		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(5–cloro–3–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B31		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–acetilamino–4–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B32		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(5–fluoro–4–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B33		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–5–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B34		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B35		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–fluoro–5–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B36		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–cloro–6–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

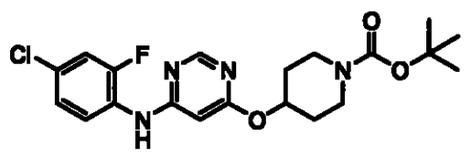
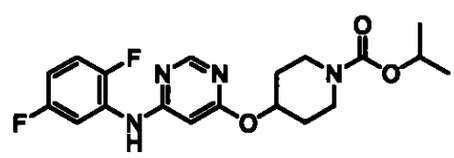
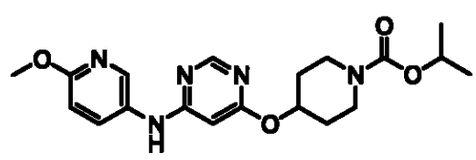
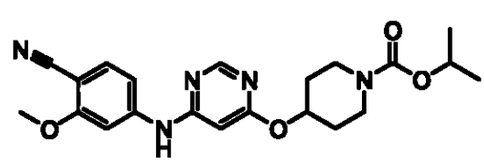
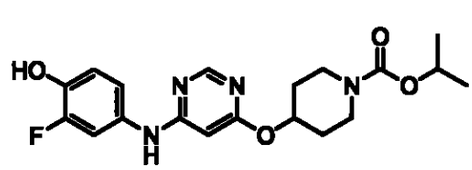
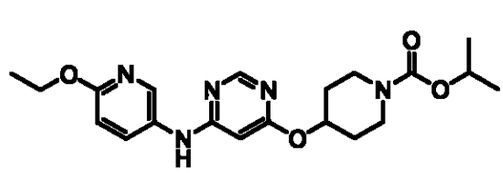
175

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B37		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B38		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B39		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–cloro–2–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B40		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–fluoro–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B41		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–cloro–4–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B42		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

178

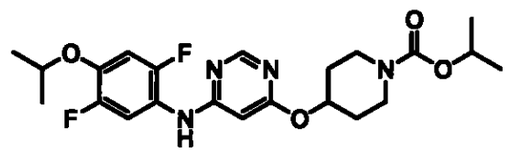
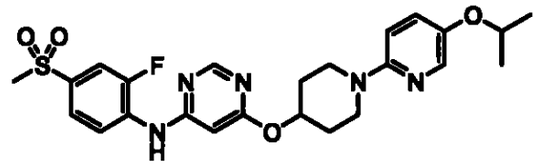
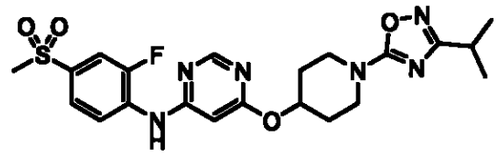
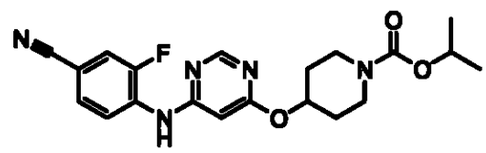
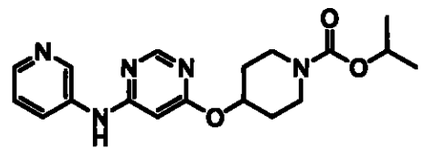
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B43		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(5–fluoro–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B44		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B45		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–cloro–5–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B46		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–4–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B47		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B48		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

177

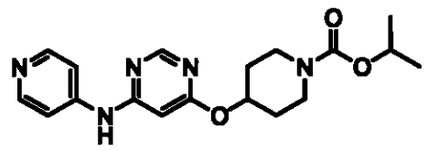
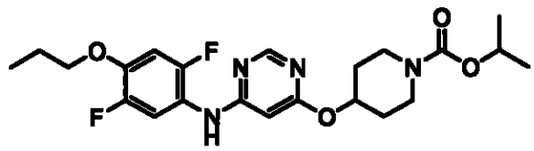
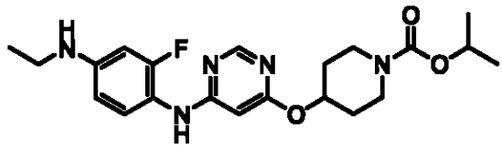
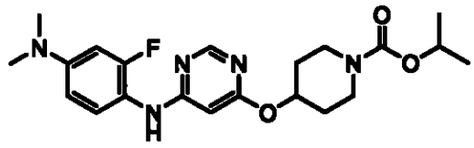
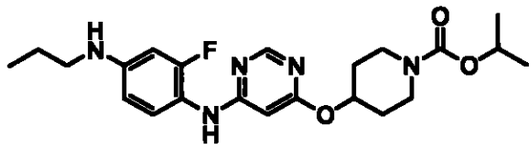
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B49		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–cloro–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B50		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B51		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B52		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–ciano–3–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B53		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(3–fluoro–4–hidroxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B54		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(6–etoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

180

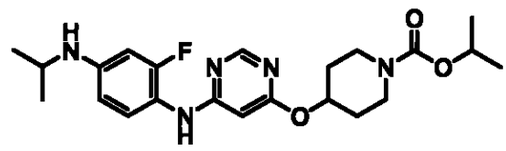
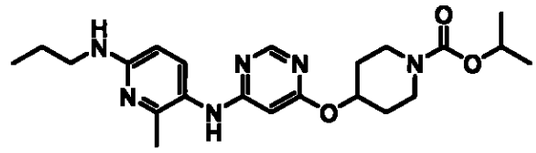
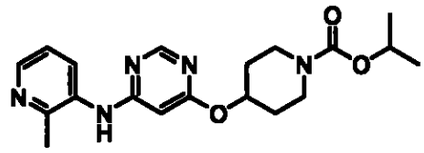
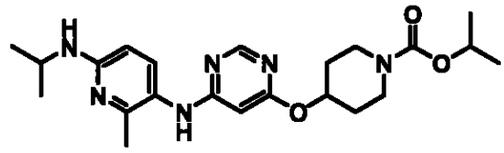
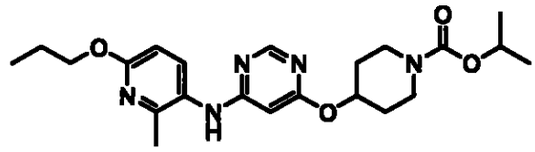
178

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B55		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-isopropoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B56		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-[6-(5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina
B57		(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina
B58		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B59		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

181

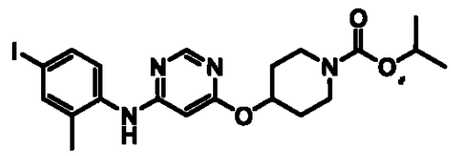
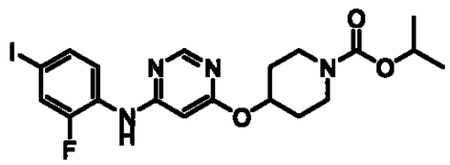
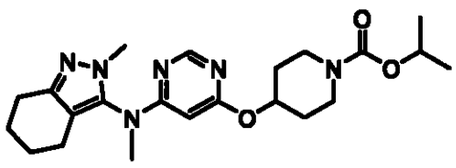
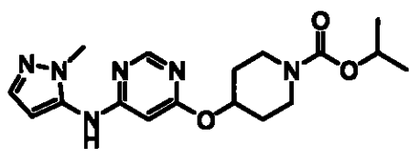
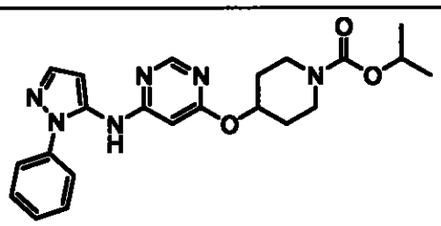
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B60		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B61		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B62		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B63		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B64		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

180

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B65		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B66		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B67		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B68		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B69		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

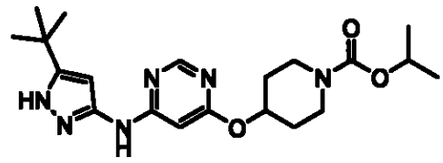
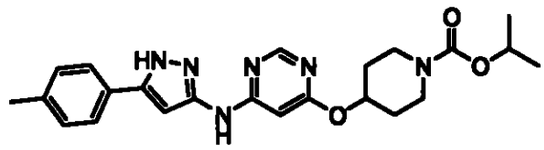
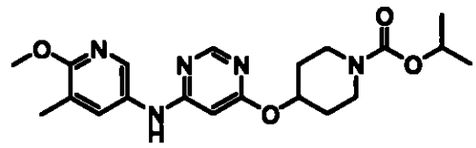
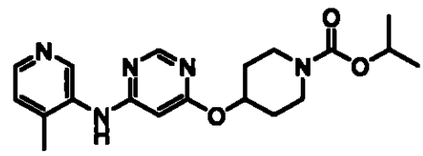
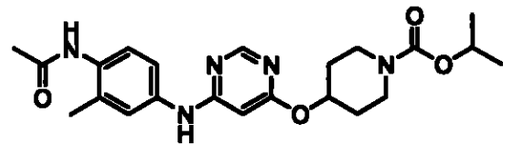
183

181

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B70		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B71		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B72		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
B73		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B74		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

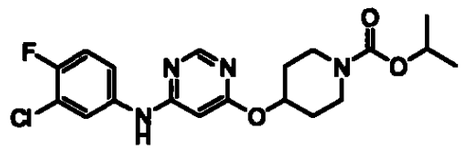
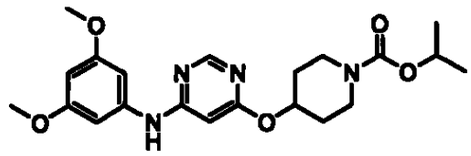
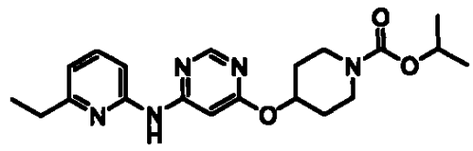
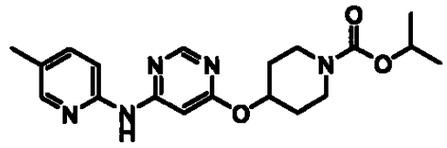
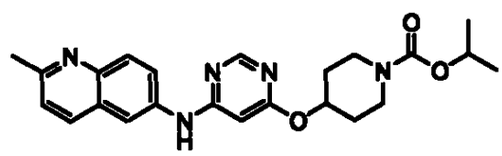
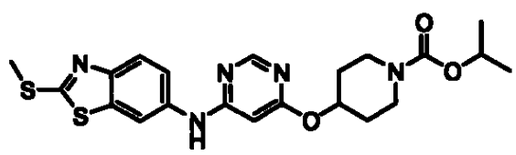
184

182

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B75		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ter-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B76		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B77		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B78		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B79		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-acetilamino-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

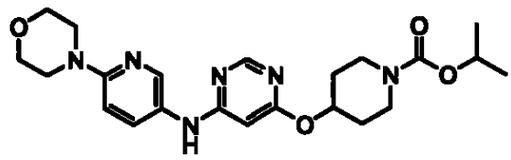
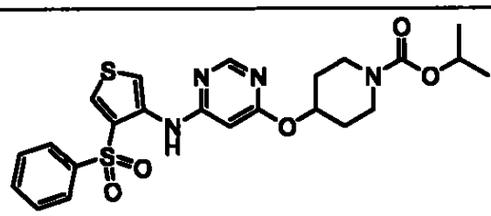
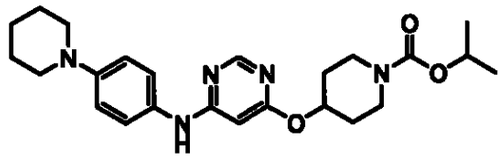
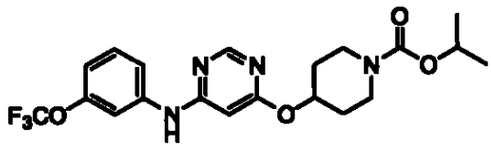
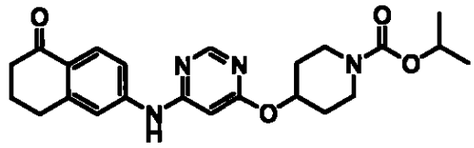
185

183

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B80		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B81		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B82		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-etil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B83		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B84		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B85		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metilsulfanil-benzotiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

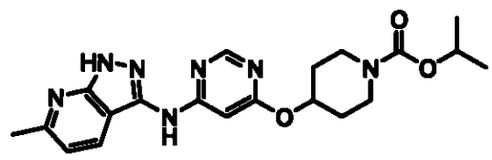
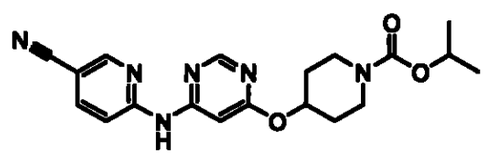
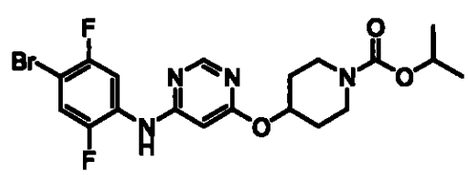
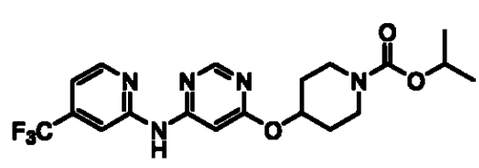
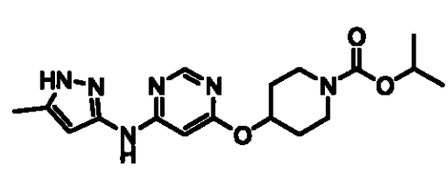
186

184

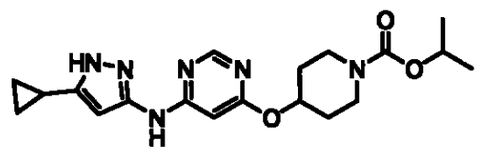
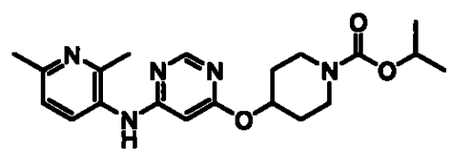
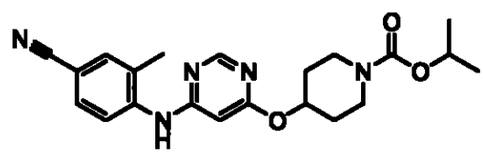
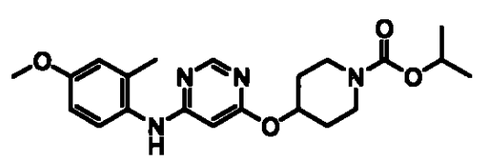
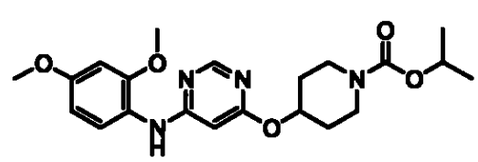
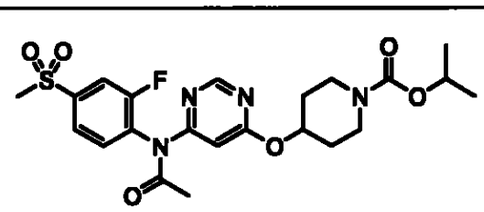
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B86		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B87		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bencenosulfonil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B88		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B89		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B90		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

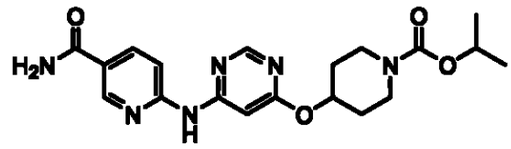
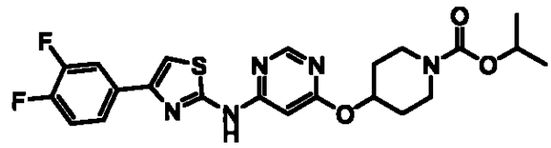
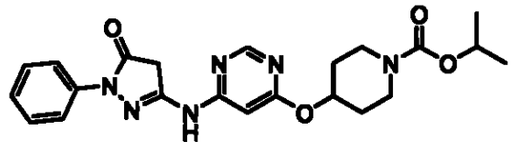
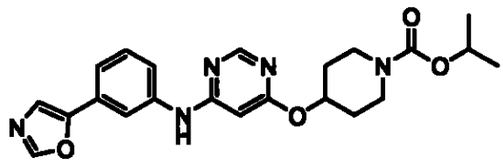
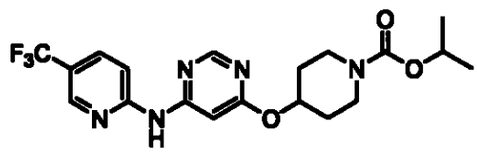
185

185

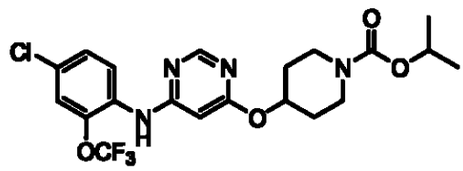
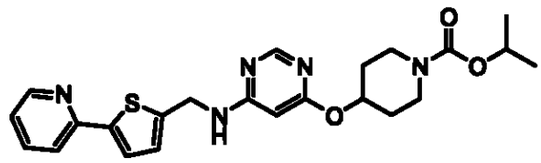
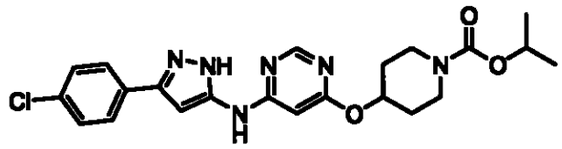
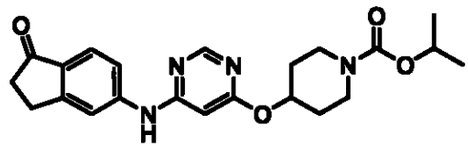
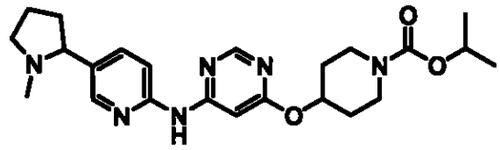
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B91		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B92		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B93		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B94		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B95		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

188

Ejemplo Nº.	Estructura Química	Nombre Químico
B96		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B97		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B98		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B99		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metoxi-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B100		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B101		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[acetil-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

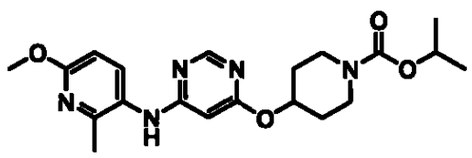
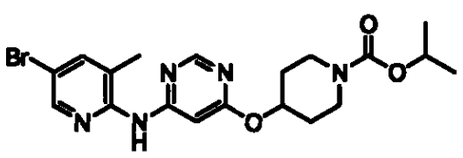
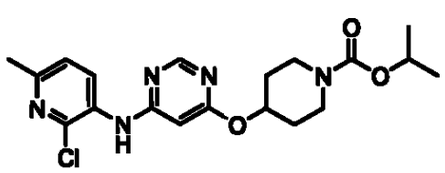
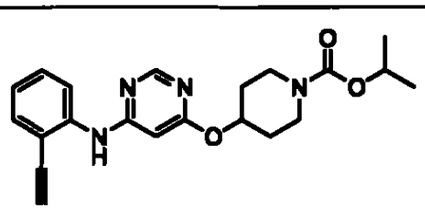
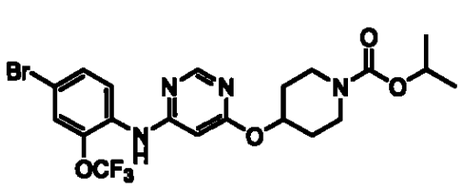
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B102		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-carbamoil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B103		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B104		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B105		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B106		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

188

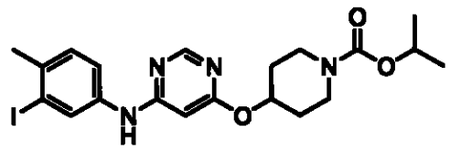
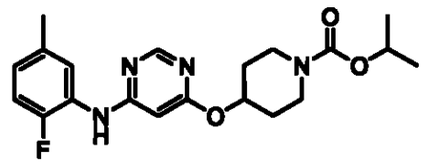
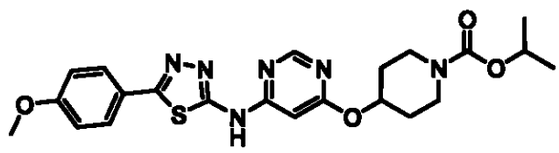
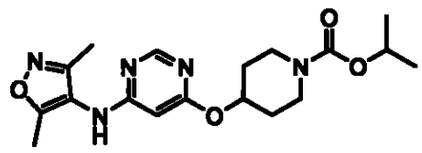
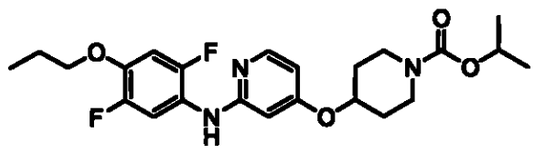
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B107		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-cloro-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B108		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B109		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B110		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(1-oxo-indan-5-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B111		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

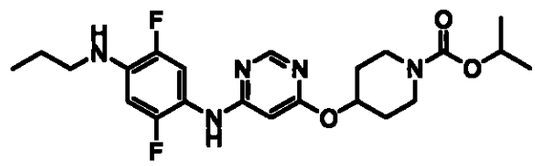
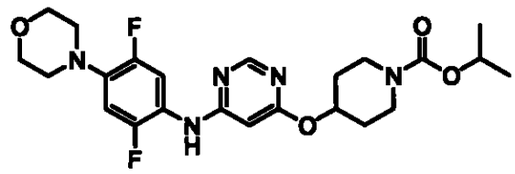
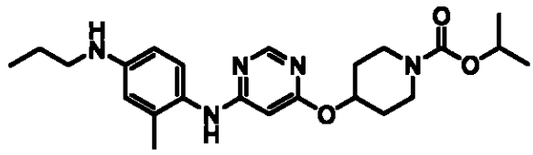
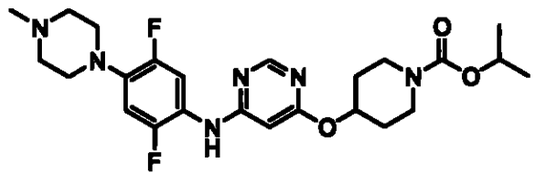
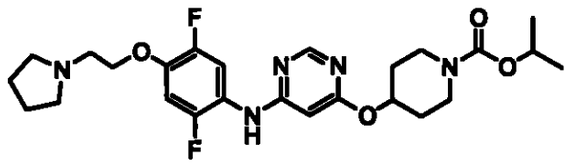
19

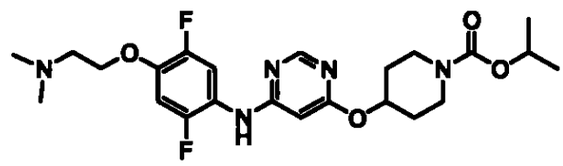
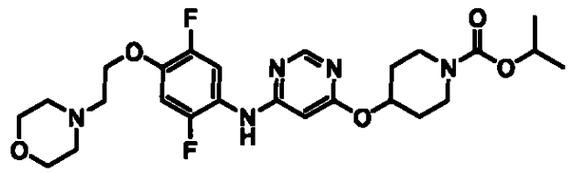
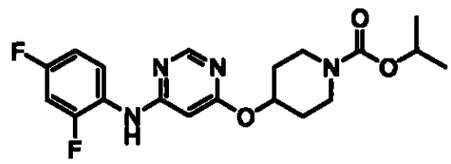
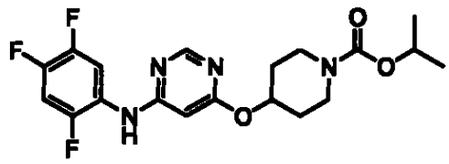
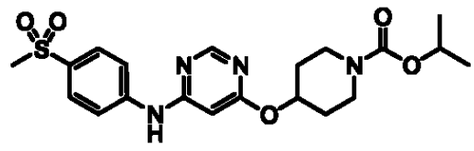
189

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B112		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B113		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B114		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B115		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-etinil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B116		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

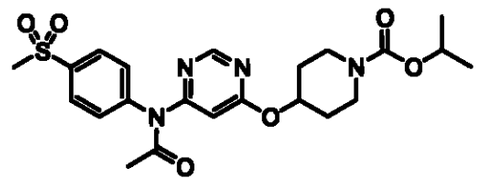
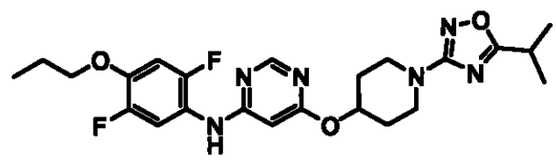
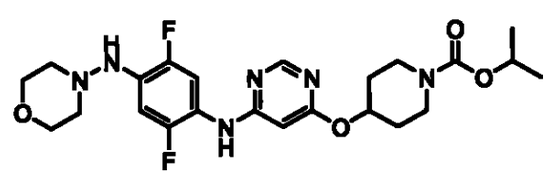
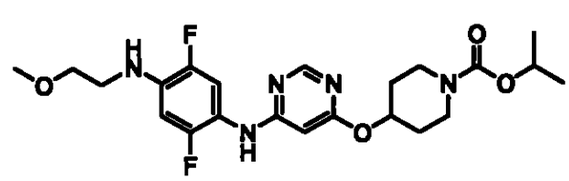
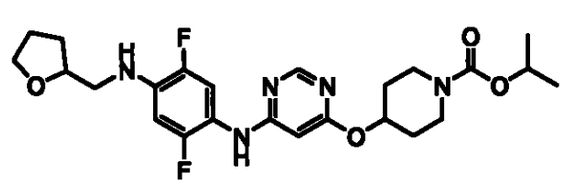
192

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B117		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B118		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-5-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B119		Éster isopropílico del ácido 4-(6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico
B120		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B121		Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B122		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B123		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B124		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B125		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B126		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

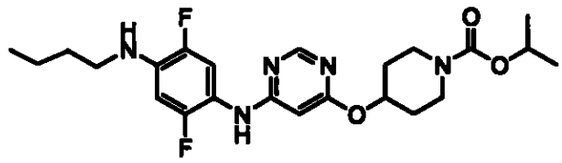
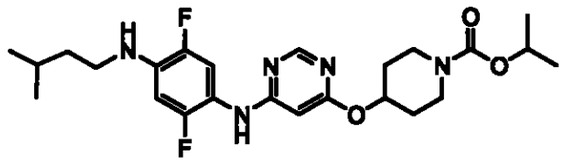
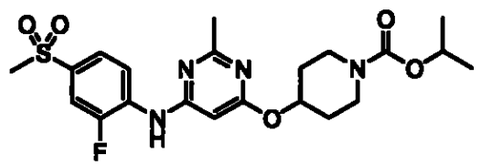
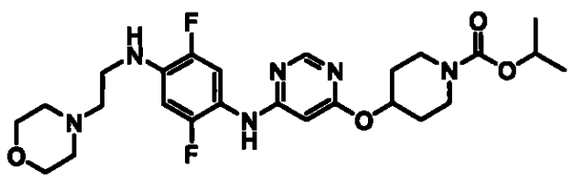
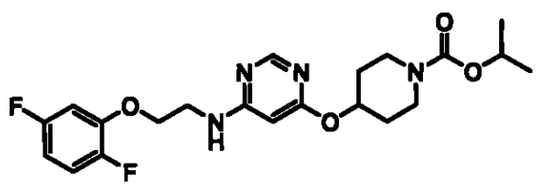
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B127		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B128		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B129		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B130		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B131		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

193

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B132		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[acetil-(4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B133		(2,5-difluoro-4-propoxi-fenil)-{6-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina
B134		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(morfolin-4-ilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B135		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B136		Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

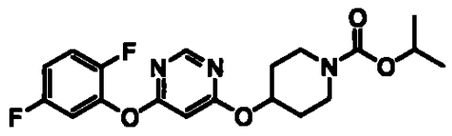
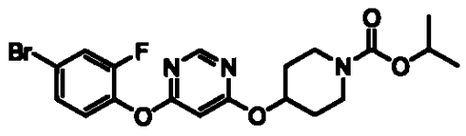
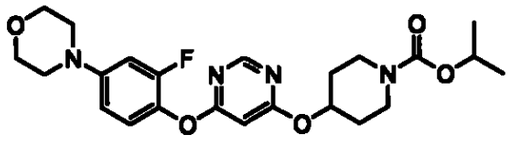
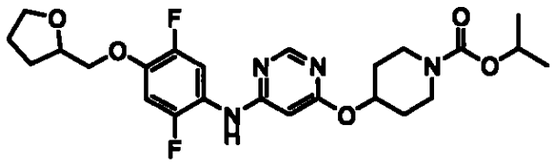
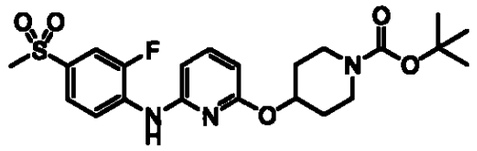
196

194

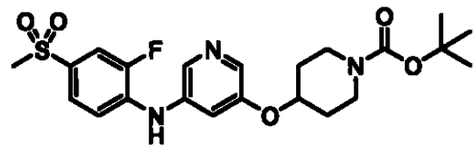
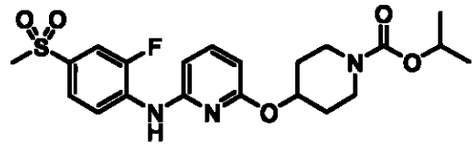
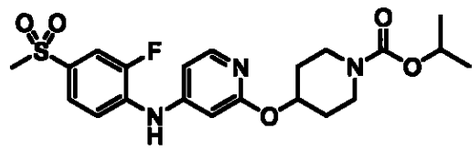
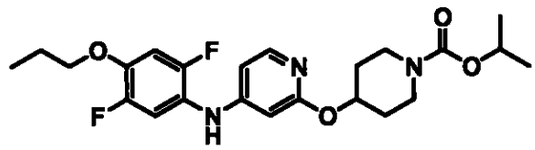
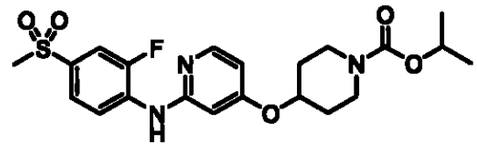
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B137		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-butilamino-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B138		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B139		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B140		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B141		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico

197

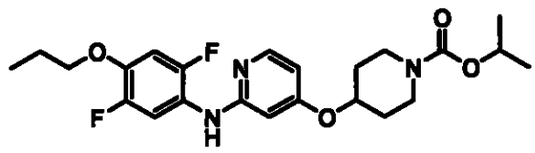
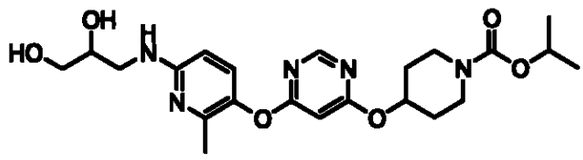
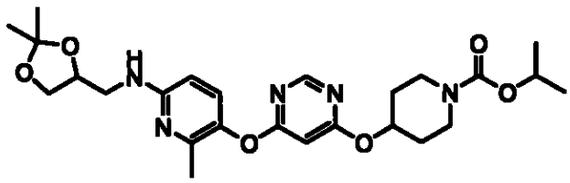
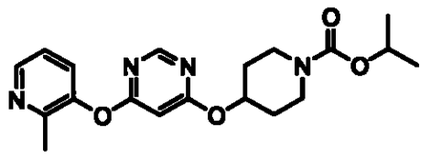
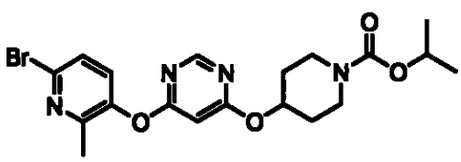
145

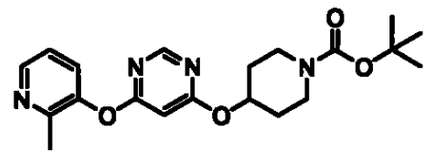
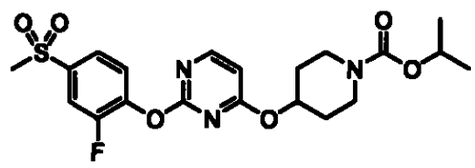
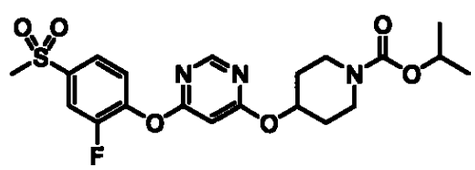
Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B142		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B143		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B144		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B145		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B146		Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

196

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B147		Éster ter–butílico del ácido 4–[5–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–piridin–3–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B148		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B149		Éster isopropílico del ácido 4–[4–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B150		Éster isopropílico del ácido 4–[4–(2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B151		Éster isopropílico del ácido 4–[2–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–piridin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

199

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B152		Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B153		Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico
B154		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
B155		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico
B156		Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo Nº	Estructura Química	Nombre Químico
B157		Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–3–iloxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B158		Éster isopropílico del ácido 4–[2–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico
B159		Éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

Además, los compuestos de fórmula (I), tales como los ilustrados en las Tablas A y B, abarcan todas sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, en particular hidratos.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención no es el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metanosulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico.

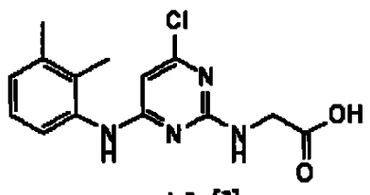
Métodos generales de síntesis

La biosíntesis *de novo* de nucleótidos de pirimidina provee precursores esenciales para múltiples eventos relacionados con el crecimiento en eucariontes

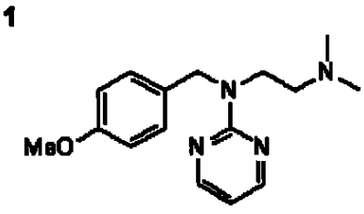
superiores. Ensamblados a partir de ATP, bicarbonato y glutamina, los nucleótidos uracilo y citosina son el combustible para la síntesis de ARN, ADN, fosfolípidos, UDP azúcares y glucógeno. En las últimas 2 décadas se ha logrado considerable progreso en la dilucidación de los mecanismos por los cuales se modulan las pirimidinas celulares para cubrir las necesidades de la célula. Estos estudios señalan las crecientes evidencias de cooperación entre las vías de señales clave de la célula y los elementos básicos del metabolismo celular, y sugieren que estos eventos tienen la capacidad de determinar destinos celulares diferenciados, tales como crecimiento, diferenciación y muerte.

Como consecuencia de su profunda significación biológica en eucariontes superiores y la utilización del núcleo de pirimidina en diversos fármacos comercializados (**Esquema 1**) y otros compuestos, las pirimidinas y piridinas desempeñan papeles centrales como químiotipos en las campañas de descubrimiento de fármacos. Como consecuencia directa, hay gran cantidad de bibliografía científica que describe la construcción de síntesis, además de la modificación y la elaboración química de estas clases de heterocíclos.

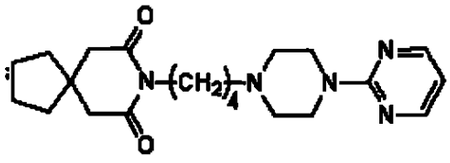
Esquema 1



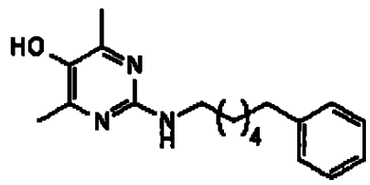
aroxinilo [1]



tonzilamina [2]



buspirona [3]



enazadrem [4]

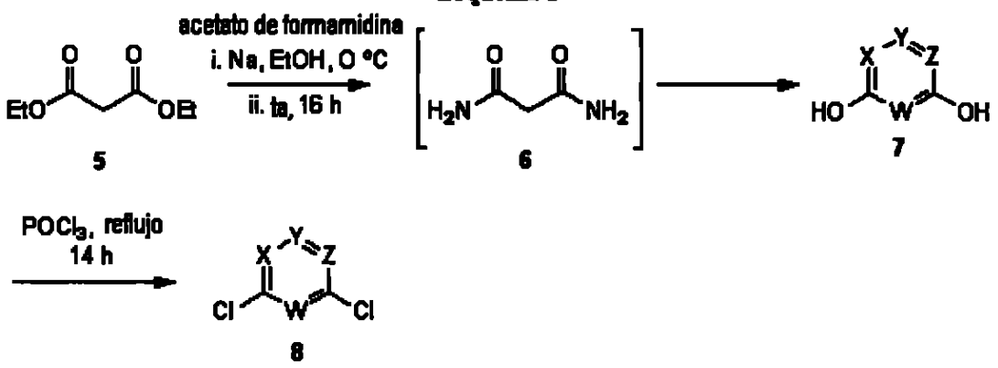
Las nuevas pirimidinas y piridinas sustituidas de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con a diversas manipulaciones de síntesis, todas las

cuales serían conocidas para los expertos en el arte de la química orgánica de síntesis. Ciertos métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, los descritos en los Esquemas 2–10 establecidos en esta sección de la memoria descriptiva.

El intermediario común diclorosustituido **8**, usado como punto de inicio para la síntesis de compuestos de la presente invención se puede preparar como se muestra en el **Esquema 2**. Esto se logra en dos pasos a partir de dialquil C_{1-6}–malonato, un dialquil C_{1-6}–malonato de particular utilidad es dietilmalonato **5**. La ciclación de la 4,6–dihidroxipirimidina **7** se logra al hacer reaccionar **5** con formamidina en presencia de un alcóxido de metal alcalino, al mezclar el malonato y la totalidad o parte de la formamidina con el alcóxido o con el alcóxido y el resto de la formamida. Se pueden usar reactivos alternativos tales como dimetilmalonato, metóxido de sodio, formamida, en solventes alcohólicos de bajo peso molecular, tales como metanol, etanol, 2–propanol y similares, en la síntesis por calentamiento a un rango de temperatura entre aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 90 min, seguido de procesamiento con un ácido mineral. También se puede lograr la preparación de dihidroxipirimidinas mediante microorganismos tales como *Rhodococcus* (ver como referencia WO97008152 A1).

Se puede llevar a cabo la cloración de las posiciones 4 y 6 del anillo para producir el intermediario **8** al hacer reaccionar **7** con un reactivo clorante, tal como fosgeno, $POCl_3$ (como referencia ver A. Gomtsyan *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 3639–3648), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y por mezclas de los reactivos anteriores, tales como $PCl_5/POCl_3$ a temperaturas de reacción elevadas.

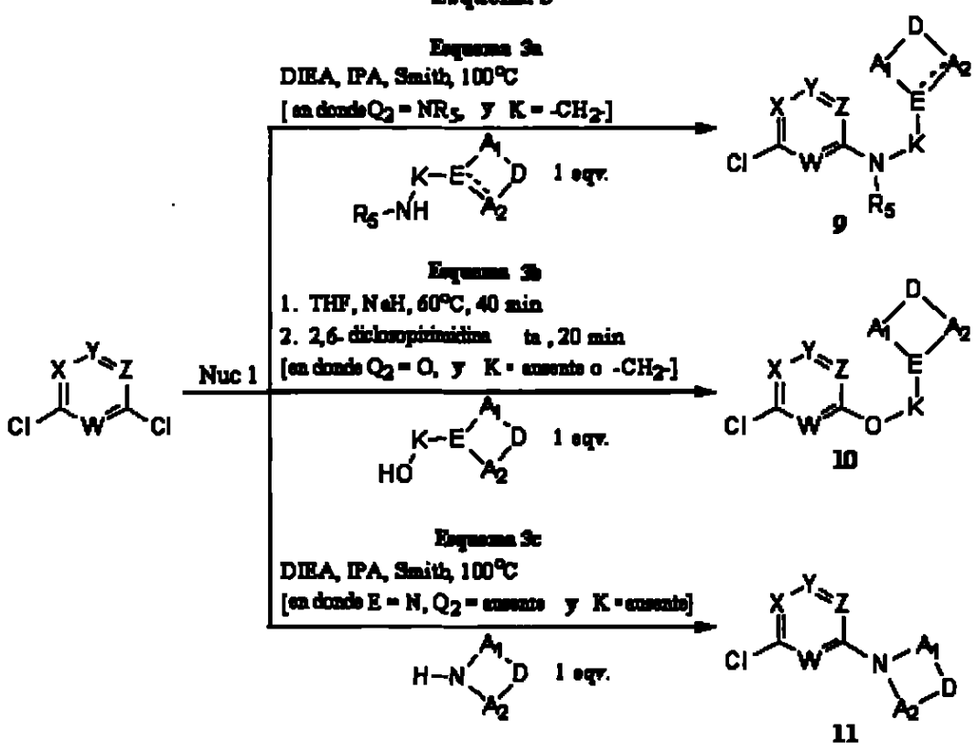
Esquema 2



Están bien documentadas las reacciones de sustitución térmica convencional aromática de aminas y alcoholes con pirimidinas halogenadas (ver por ejemplo A. G. Arvanitis *et al.*, J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805–818 y sus referencias). Por lo general, las reacciones de sustitución nucleofílicas aromáticas (SN_{Ar}) de pirimidinas halogenadas deficientes en electrones son rápidas y dan elevados rendimientos. Sin embargo, en ciertos casos, tales como heterocicios halogenados ricos en electrones o neutros, se logra éxito en la sustitución con el calentamiento prolongado. A fin de facilitar el rápido ingreso a muchos de los compuestos, se utiliza la síntesis en microondas de la invención (**Esquemas 3 y 4**). El sintetizador Smith de Personal Chemistry es un instrumento de calentamiento disponible en el comercio con enfoque en el campo que provee condiciones más seguras y uniformes para realizar las reacciones de sustitución básicas de catálisis que se muestran en los Esquemas 3a, 3b y 3c. Las bases empleadas para dichas conversiones (en donde Q_2 = N) incluyen aminas terciarias tales como trietilamina, base de Hunig (es decir diisopropiletilamina), N–metilmorfolina y similares. Como alternativa, un experto en el arte puede utilizar hidruros de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos (tales como, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 y similares), un carbonato de hidrógeno y metal alcalino (tal como $LiHCO_3$, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ y similares). Cuando Q_2 = N, se puede usar un solvente alcohólico con grupo alquilo inferior (tal como, MeOH, EtOH, i–PrOH,

n–BuOH y similares) o cuando Q_2 = O, se puede usar un solvente etéreo tal como tetrahidrofurano, 1,4–dioxano, y similares. Los tiempos de reacción para acceder a intermedios típicos tales como, **9**, **10**, y **11**, pueden variar de aproximadamente 300 s a aproximadamente 3000 s y cuando se usan métodos térmicos convencionales (cuando Q_2 = O) aproximadamente 20 min a aproximadamente 120 min.

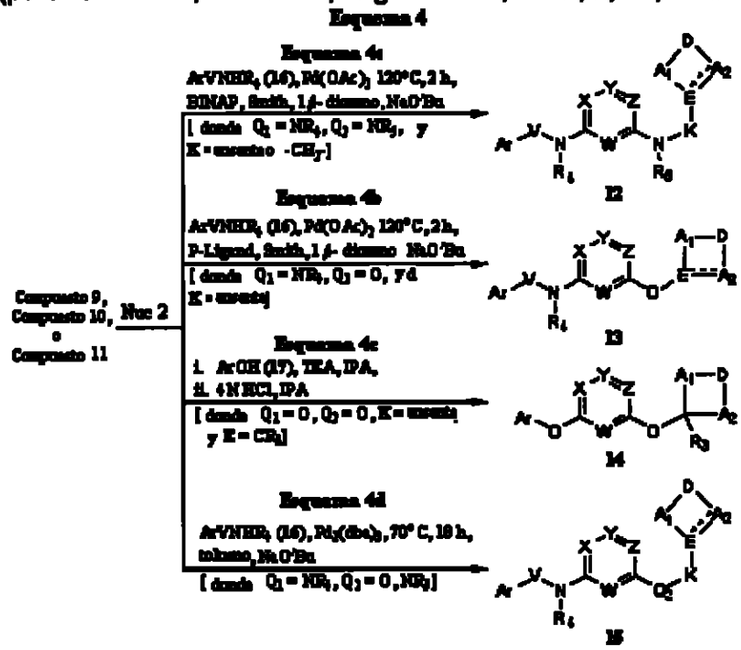
Esquema 3



Los métodos para la conversión de las pirimidinas y piridinas intermedias monosustituidas **9**, **10** y **11** se ilustran en el **Esquema 4**. Se obtienen ejemplos en donde Q_1 = N (Esquemas **4a**, **4b**, **4c**) mediante aminaciones catalizadas con paladio. Esta estrategia de síntesis ha emergido como una herramienta poderosa para la síntesis de anilinas arilo y heteroarilo sustituidas en épocas recientes (para referencias ver S. L. Buchwald., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131 y sus referencias). Se hace reaccionar una amina disustituida adecuada (tal como, el

intermediario **16**) en presencia de un catalizador de paladio o metales de transición alternativos seleccionados sin limitaciones de $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, CuI, $Cu(OTPh)_2$, $Ni(COD)_2$, $Ni(acac)_2$ en un solvente anhidro adecuado (tal como THF, 1,4–dioxano, y similares) con una base fuerte tipo alcóxido de metal alcalino (tal como NaO^tBu, KO^tBu y similares). Un ligando adecuado empleado en este paso se puede seleccionar de BINAP, P(o–tolilo)$_3$, tBu_3P, DPPF, $P[N(^tBu)CH_2CH_3]_3N$ y similares, cuando el catalizador es un complejo derivado de paladio.

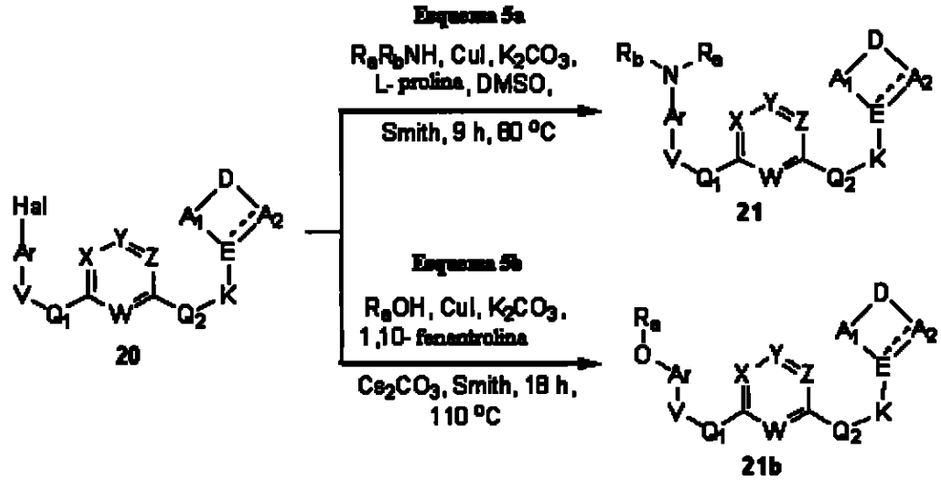
Como alternativa, en las arilaminaciones "tipo Ullman" catalizadas por complejos derivados de cobre, se puede seleccionar la base de carbonato de metal alcalino en un solvente polar aprótico (tal como *N*,*N*–dimetilacetamida, DMF, DMSO y similares) con L–prolina, N–metilglicina o dietilsalicilamida como ligando (para referencia, ver D. Ma, Organic Lett., 2003, 5, 14, 2453 – 2455).



También se pueden obtener compuestos de la fórmula general **12** a **15** al revertir el orden de los pasos de la reacción (es decir introducción de Q_1 seguido de Q_2), en donde el paso inicial comprende la introducción del intermediario **16** o **17** usando una base en ^iPrOH seguido de la adición de HCl 4N en dioxano.

Tal como se ilustra en el Esquema 5, se utilizan acoplamientos catalizados similares con metales de transición para obtener moléculas de fórmula general 21a y 21b (Esquema 5a) en donde el sustituyente "Ar" (Hal = Br, I) del intermediario 20 se modifica para dar análogos con sustituyentes alquilamino (es decir, NR_aR_b, en donde R_a y R_b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} sustituido, o R_a y R_b junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, como se describe en la presente). Como alternativa, el átomo conector puede ser oxígeno, utilizando el método catalizado por CuI para la formación de C–O aromático descrito por Buchwald (ver como referencia S. L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973–976) utilizando, por ejemplo, 10% en moles de CuI, 20% en moles de 1,10–fenantrolina, 2 equivalentes de Cs_2CO_3, a 110°C durante 18 h (Esquema 5b), con una yodo-sustitución del "Ar" en el sustrato. Una particular forma de realización ocurre cuando el grupo Hal de "Ar" es sustituido en la posición para del anillo fenilo.

Esquema 5



Una substitución particular para los compuestos 12, 13, 14, y 15 ocurre cuando D = $NCOOR_c$ en donde R_c es alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-7} y cada uno puede estar además sustituido. Se pueden preparar uretanos de este tipo

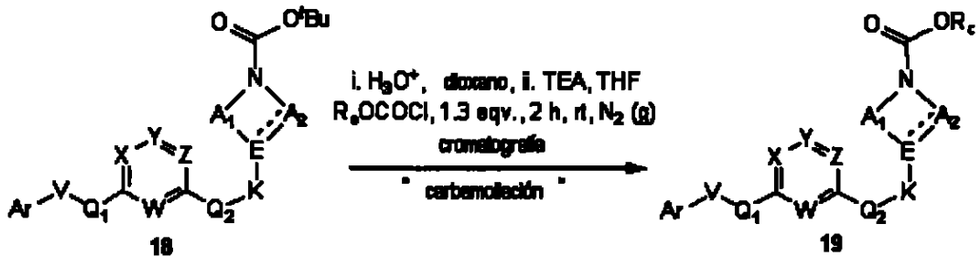
directamente a partir de los intermediarios descritos en los **Esquemas 3** y **4** cuando D = NH. En ciertas reacciones puede ser necesario el uso de un grupo protector de nitrógeno adecuado (tal como, ^{t}Boc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc y similares) en la posterior modificación química del núcleo. Se puede lograr la desprotección mediante reactivos estándar conocidos por un experto en el arte (puede incluir TFA, ácido mineral, paladio/gas hidrógeno y similares en un sistema de solventes alcohólicos o etéreos elegidos de metanol, etanol, *ter*–butanol, THF, 1,4–dioxano, y similares). En las ocasiones en que la molécula blanco contiene 2 grupos protectores se puede adoptar una estrategia de protección ortogonal. En consecuencia, luego se puede modificar la amina secundaria desprotegida (D = NH).

Los **Esquemas 6** y **7** ilustran las reacciones químicas en las cuales se puede lograr la generación de un carbamato, urea o amida mediante la adecuada reacción en presencia de una base, por ejemplo una base amina terciaria tal como TEA, DIEA y similares, en un sistema de solventes inertes.

Tal como se ilustra en el **Esquema 6**, se puede obtener uretano **19** por una reacción de formación de uretanos con R_cOCO–haluro (en donde R_c es como se describe *supra*, y haluro es cloro, bromo o yodo, de particular utilidad es cloro) en un solvente inerte con una base o sin ella. Entre las bases adecuadas se incluye un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (tal como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como *N*,*N*–diisopropiletilamina, trietilamina, *N*–metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol, poli–(4–vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y

similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno y similares), o solventes polares (tales como *N,N*–dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares). La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

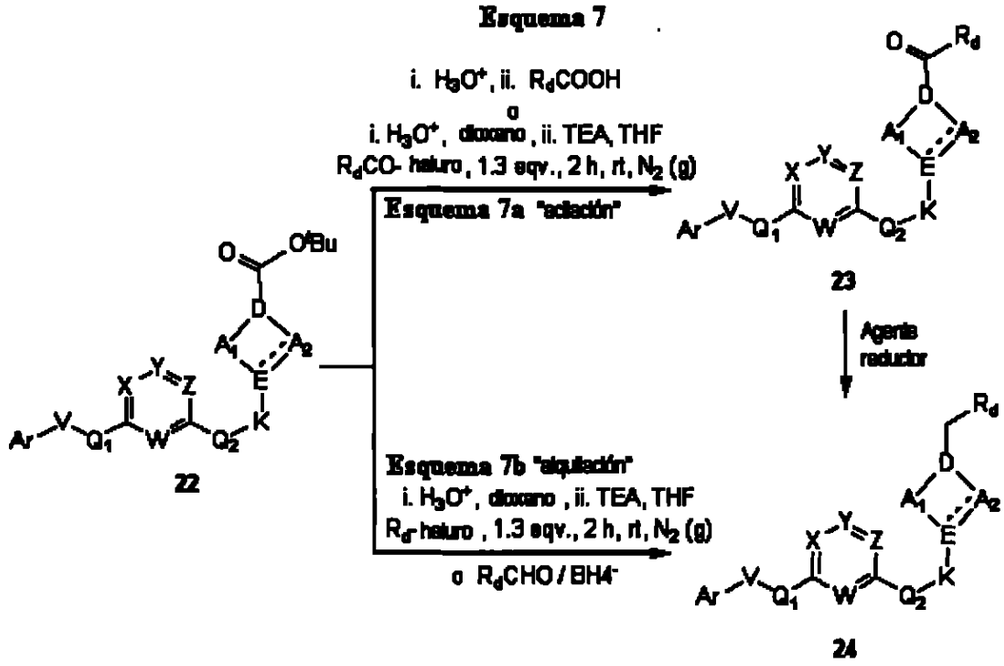
Esquema 6



Tal como se muestra en el **Esquema 7a**, la amina intermediaria obtenida por desprotección ácida de **22** se puede funcionalizar a amida, representada por la especie **23**. Primero se hace reaccionar carbamato el **22** con HCl 4N en dioxano o como alternativa TFA en diclorometano y luego se hace reaccionar con un ácido carboxílico (R_dCO_2H, donde como se utiliza en el **Esquema 7a**, R_d es Ar, o un alquilen C_{1-6}–Ar; Ar puede ser sustituido o no sustituido y tiene el mismo significado que se describe en la presente) con un agente condensador deshidratante en un solvente inerte con una base o sin ella para dar la amida **23** de la presente invención. El agente condensador deshidratante incluye diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3–diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC•HCl), hexafluorofosfato de bromo–tris–pirrolidino–fosfonio (PyBroP), hexafluorofosfato de benzotriazoloiloxitris(dimetilamino)–fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O–(7–azabenzo triazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (HATU), o 1–ciclohexil–3–metilpoliestireno–carbodiimida. La base incluye una amina terciaria (tal como, *N,N*–diisopropiletilamina, trietilamina y similares). El solvente inerte incluye

solventes halocarbonados inferiores (tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes tipo nitrilo (tales como, acetonitrilo y similares), solventes tipo amida (*N,N*–dimetilformamida, *N,N*–dimetilacetamida y similares) y sus mezclas. Opcionalmente, se puede usar 1–hidroxibenzotriazol (HOBT), HOBT–6–carboxaamidametil poliestireno, o 1–hidroxi–7–azabenzotriazol (HOAT) como agente reactivo. La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 50°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

Esquema 7



Como alternativa, se pueden obtener las amidas **23** de la presente invención por una reacción de amidación con un haluro de ácido (tal como R_dCOCl) y una base en un solvente inerte (**Esquema 7a**). La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (tal como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y similares), una

amina terciaria (tal como *N*,*N*–diisopropiletilamina, trietilamina, *N*–metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como piridina, imidazol, poli–(4–vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes amida (tales como, *N*,*N*–dimetilacetamida, *N*,*N*–dimetilformamida, y similares), solventes aromáticos (benceno, tolueno, piridina, y similares) y sus mezclas. La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 50°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

También se ilustra en el **Esquema 7**, que la amida **23** se puede hacer reaccionar con un agente reductor en un solvente inerte para dar la amina **24** de la presente invención. El agente reductor incluye hidruros de aluminio y metal alcalino (tal como hidruro de litio y aluminio y similares), borohidruros de metal alcalino (tal como borohidruro de litio, y similares), hidruros de metal alcalino y trialcoxialuminio (tal como, hidruro de tri–*ter*–butoxialuminio y litio y similares), hidruros de dialquilaluminio (tal como, hidruro de di–isobutilaluminio, y similares), borano, dialquilboranos (tal como, di–isoamilborano y similares), hidruros de metal alcalino y trialquilboro (tal como hidruro de litio y trietilboro y similares). El solvente inerte incluye solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes atomáticos (tales como, tolueno y similares) y sus mezclas. La temperatura de reacción varía de aproximadamente –78°C a 200°C, tal como aproximadamente 50°C a 120°C.

Como alternativa, la amina **24** de la presente invención se puede obtener por reacción de aminación reductora con un intermediario amina secundario ácido desprotegido con un aldehído (R_6CHO) y un agente reductor en un solvente inerte con un ácido o sin él. El agente reductor incluye triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, complejo borano–piridina, y

similares. El solvente inerte incluye solventes alcohólicos con grupo alquilo inferior (tales como metanol, etanol y similares), solventes halocarbonados inferiores (tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares) y sus mezclas. El ácido incluye un ácido inorgánico (tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares) o un ácido orgánico (tal como, ácido acético, y similares). La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de preferencia de aproximadamente 0°C a 100°C. Esta reacción opcionalmente se puede llevar a cabo en condiciones de microonda.

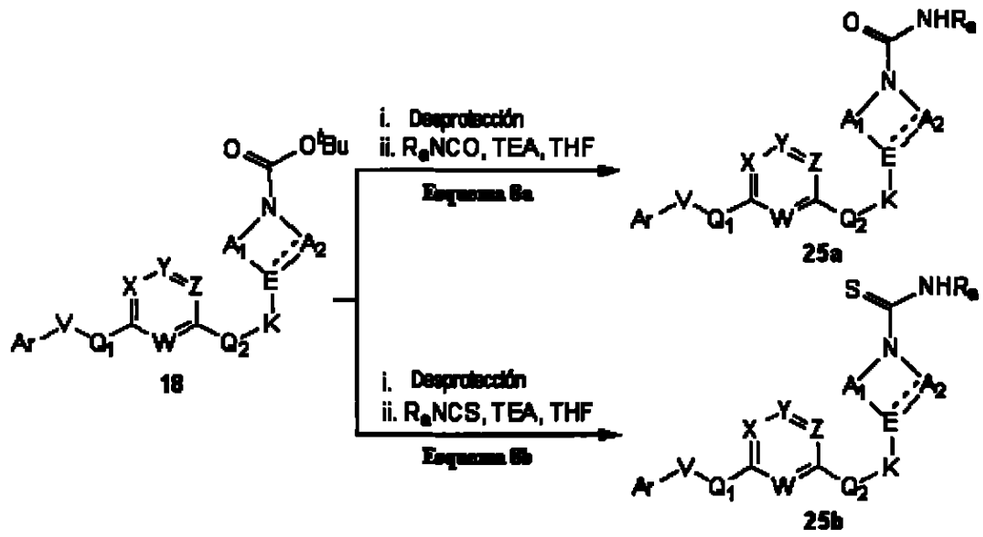
En forma alternativa, el producto amina intermediario de la desprotección ácida **22** se puede alquilar directamente con un agente alquilante, tal como R_6–haluro (en donde R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o alquil C_{1-6}–Ar sustituido o no sustituido, y haluro es cloro, bromo y yodo), en presencia de una base y en un solvente inerte, para dar la amina **24**. La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidruro de metal alcalino (tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares), alcóxido de metal alcalino (tal como *ter*–butóxido de potasio, *ter*–butóxido de sodio, y similares); alquillitios (tales como *ter*–butillitio, *n*–butillitio y similares). Los solventes inertes incluyen solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, y similares), solventes tipo amida (tales como *N*,*N*–dimetilformamida, y similares) y sus mezclas. La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

También se muestra en el Esquema 7 la preparación de otros compuestos de la invención por alquilación del nitrógeno de las ureas representadas en **23** con un haluro de alquilo (donde haluro es cloro, bromo y yodo) en presencia de una

base en un solvente inerte, para dar urea disustituida. La base incluye un hidruro de metal alcalino (tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares), alcóxido de metal alcalino (tal como *ter*–butóxido de potasio, *ter*–butóxido de sodio, y similares); alquillitios (tales como *ter*–butillitio, *n*–butillitio y similares). Los solventes inertes incluyen solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, y similares), solventes tipo amida (tales como *N*,*N*–dimetilformamida, y similares) y sus mezclas. La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

Además, como se ilustra en el Esquema 8a, se puede obtener la urea **25a** por desprotección del intermediario común **18** y dejar reaccionar la amina (es decir, D = NH) con diversos isocianatos (R_aNCO, en donde R_a tiene el mismo significado como se describe en la presente) en un solvente inerte con una base o sin ella. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógeno carbonato de hidrógeno de metal alcalino (tal como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, y similares), un hidróxido alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como *N*,*N*–diisopropiletilamina, trietilamina, *N*–metilmorfolina, y similares), o una amina aromática (tal como piridina, imidazol y similares). Los solventes inertes incluyen solventes halocarbonados inferiores (tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, y similares), o solventes polares (tal como *N*,*N*–dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares). La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

Esquema 8

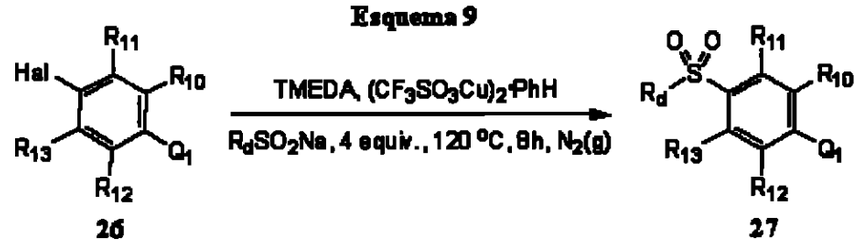


Además, como se ilustra en el Esquema 8b, se puede obtener la tiourea **25b** por desprotección del intermediario común **18** y permitir al reacción de la amina (es decir, D = NH) con diversos tioisocianatos (R_aNCS, en donde R_a tiene el mismo significado que se describe en la presente) en un solvente inerte con una base o sin ella base. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (tal como hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, y similares), un hidróxido alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como *N*,*N*–diisopropiletilamina, trietilamina, *N*–metilmorfolina, y similares), o una amina aromática (tal como piridina, imidazol y similares). Los solventes inertes incluyen solventes halocarbonados inferiores (tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano), solventes aromáticos (tales como benceno, tolueno, y similares), o solventes polares (tales como *N*,*N*–dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares). La temperatura de reacción varía de aproximadamente –20°C a 120°C, de

preferencia aproximadamente 0°C a 100°C.

El Esquema 9 muestra la síntesis de aril–alquilsulfonas (27) utilizadas como bloques de construcción de arilos en el Esquema 4 de la presente invención, en donde R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13} tienen el mismo significado que se describe en la presente. Los métodos comunes para preparar estas sulfonas incluyen la oxidación de sulfuros o la sulfonilación de arenos a partir de haluros de arilsulfonilo o ácidos arilsulfónicos en presencia de un catalizador ácido fuerte (ver para referencia: Organic Chemistry of Sulfur; Oae S., Ed.; Plenum Press: Nueva York, 1977). Se logra la conversión óptima del areno opcionalmente 2,5–disustituido 27 en donde Hal es de preferencia yodo con 5% en moles de $(CuOTPh)_2$·PhH y 10% en moles de N,N'–dimetiletilendiamina en DMSO por el método de Wang et al (ver para referencia Wang Z.; Baskin J. M., Org. Lett., 2002, 4, 25, 4423–4425). En algunas formas de realización, R_{10} y R_{13} son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-6}; R_{11} y R_{12} son ambos H; Hal = Br, I; y Q1 = OH, o NH_2.

Esquema 9

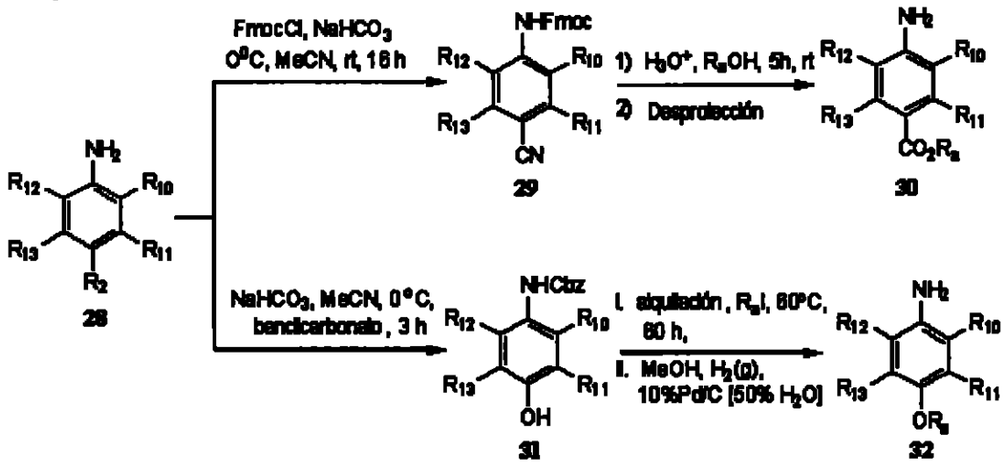


26 27

Se pueden usar métodos de síntesis orgánica estándar alternativos para introducir otros sustituyentes en el componente Ar. En un ejemplo en donde el átomo de enlace es Q_1 = N, se puede llevar a cabo la manipulación mediante la protección de la función aminoanilina por pasos de protección y desprotección de la función estándar con FmocCl y CbzCl conocidos por un experto en el arte (Esquema 10, en donde R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13} tienen el mismo significado al que se describe en la presente) y luego usar la anilina desprotegida en pasos posteriores

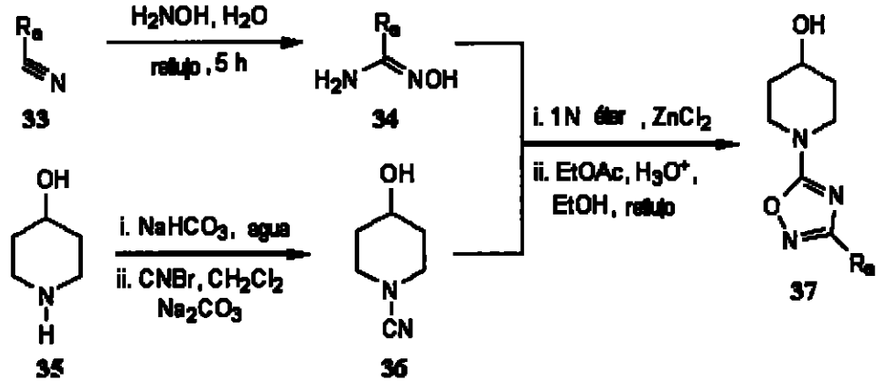
como los descritos en el **Esquema 4**. Como alternativa, se puede transformar nitrilos **29**, en amidina **A84**, **A90** o **A103** (ver Tabla A) al usar HCl de hidroxilamina seguido de reducción con zinc/ácido acético. En algunas formas de realización de la invención R_{10} es halógeno, y R_{13} es H o halógeno.

Esquema 10



La síntesis de la variante de 3,5–oxadiazol se muestra en el Esquema 11. Por acoplamiento catalizado por cloruro de zinc(II) de la amidoxima **34** con 4–hidroxipiperidina derivado de CNBr **36** se obtienen los bloques de construcción **37** tras procesamiento ácido, que luego se utiliza en las secuencias de reacción que se muestran ilustradas en el **Esquema 3.**

Esquema 11



Se pueden requerir grupos de protección para diversas funciones durante la síntesis de algunos de los compuestos de la invención. En consecuencia, se describen grupos protectores representativos adecuados para una amplia variedad de transformaciones de síntesis en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, cuya descripción se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

La presente invención también abarca diasteroisómeros además de isómeros ópticos, p. ej. mezclas de enantiómeros, con inclusión de mezclas racémicas, además de enantiómeros y diasteroisómeros individuales que se obtienen como consecuencia de la asimetría estructural de ciertos compuestos de fórmula (I). Se logra la separación de cada uno de los isómeros o la síntesis selectiva del isómero individual por aplicación de diversos métodos bien conocidos por los expertos en el arte.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Además de los anteriores usos beneficiosos de los compuestos de la presente invención descritos en la presente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de otras enfermedades. Sin limitación, incluyen los siguientes.

Las patologías más significativas de diabetes tipo II son el deterioro de la capacidad de producir señales de la insulina en los tejidos blanco ("resistencia a la insulina") y la incapacidad de las células productoras de insulina del páncreas de secretar una cantidad adecuada de insulina en respuesta a una señal de hiperglucemia. Las terapéuticas actuales para tratar esta última incluyen inhibidores de los canales de potasio sensibles a ATO de las células □a fin de desencadenar la liberación de los depósitos endógenos de insulina, o la administración de insulina exógena. Ninguna de ellas logra la correcta normalización de los niveles de glucosa sanguínea y ambos incluyen el riesgo de

inducir hipoglucemia. Por estas razones ha habido intenso interés en el desarrollo de compuestos farmacéuticos que actúen en una función dependiente de la glucosa, es decir potenciadores de las señales de glucosa. Los sistemas de señales fisiológicas que actúan de esta manera están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través del receptor cognado acoplado a proteína G para estimular la producción de AMPc en las células pancreáticas. El aumento de AMPc no parece dar como resultado la estimulación de la liberación de insulina durante el estado de ayuno o preprandial. Sin embargo, se modifica un conjunto de blancos bioquímicos de las señales de AMPc, tales como el canal de potasio sensible a ATP, los canales de potasio sensibles al voltaje y la maquinaria exocitótica, de manera tal de manera tal que hay un marcado aumento de la respuesta secretora de insulina al estímulo posprandial de glucosa. En consecuencia, los agonistas de los nuevos GPCR de las células β, de función similar, incluso **RUP3**, también estimularían la liberación de insulina exógena y en consecuencia favorecerían la normoglucemia en diabetes tipo II.

También se ha establecido que el aumento del AMPc, por ejemplo como consecuencia de la estimulación de GLP1, favorece la proliferación de las células β, inhibe la muerte de las células β y en consecuencia mejora la masa de los islotes. Es de esperar que este efecto positivo sobre la masa de las células β sea beneficioso para diabetes tipo II, en donde se produce cantidad insuficiente de insulina, y diabetes tipo I, donde las células β son destruidas por una respuesta autoinmune inadecuada.

Algunos GPCR de las células β, incluso **RUP3**, también están presentes en el hipotálamo, donde modulan el apetito, la saciedad, disminuyen la ingesta de alimento, controlan o disminuyen el peso y el gasto de energía. En consecuencia, debido a su función en el circuito hipotalámico, los agonistas o agonistas inversos

de estos receptores mitigan el apetito, favorecen la saciedad y en consecuencia modulan el peso.

También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa sobre otros sistemas fisiológicos. En consecuencia, a menudo hay desarrollo conjunto de múltiples estados patológicos (p. ej. diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "síndrome X") o enfermedades secundarias que claramente aparecen como secundarias a la diabetes (p. ej. enfermedad renal, neuropatía periférica). En consecuencia, es de esperar que el tratamiento eficaz de la afección diabética a su vez sea beneficioso para dichos estados patológicos interconectados.

En algunas formas de realización de la presente invención 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 tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la edad madura (MODY), diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardiaca coronaria, accidente vascular isquémico, reestenosis 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 cardiaca 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 cardiaca coronaria, angina pectoris, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, deterioro del metabolismo de glucosa, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones de intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y el tejido conectivo, ulceraciones de los pies y colitis ulcerosas, disfunción endotelial y deterioro de la resistencia vascular.

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 necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente o su composición farmacéutica. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tip I. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas formas de realización el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un humano.

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 necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un humano.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para inducir saciedad en un individuo que comprende la administración al individuo que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un humano.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para controlar o disminuir el aumento de peso de un individuo que comprende la administración al individuo que necesite dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización el mamífero es un humano.

Algunas formas de realización de la presente invención corresponden 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 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.

Un aspecto de la presente invención corresponde a métodos para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprenden poner en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 127. En algunas formas de realización, el compuesto es un agonista. En algunas formas de realización, el compuesto es un agonista inverso. En algunas formas de realización, el compuesto es un antagonista. En algunas formas de realización, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo y sus complicaciones. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperglucemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas formas de realización, el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un humano.

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. 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 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.

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. 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 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.

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. 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 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.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para la producción de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para la producción de un medicamento para ser usado en disminuir la ingesta de alimentos de un individuo. 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 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.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para la producción de un medicamento para ser

usado para inducir saciedad en un individuo. 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 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.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para la producción de un medicamento para ser usado en el control o la disminución del aumento de peso en un individuo. En algunas formas de realización el individuo es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un humano. En algunas formas de realización 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.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para ser usado en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante la terapéutica.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto como se describe en la presente, para ser usado en un método para el

tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante la terapéutica.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y SALES

Otro aspecto de la presente invención corresponde a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) o cualquier fórmula descrita en la presente, y uno o más vehículos aceptable para uso farmacéutico. Algunas formas de realización de la presente invención pertenecen a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

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

Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado, en general al mezclar uniformemente el(os) compuesto(s) activo(s) con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, de ser necesario, dar a la mezcla obtenida la forma deseada.

Se pueden usar excipientes, tales como agentes aglutinantes, rellenos, agentes humectantes aceptables, lubricantes de compresión y desintegrantes en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en la forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua o con otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Se puede agregar otros aditivos, tales como agentes de suspensión o emulsión, vehículos no acuosos

(tales como aceites comestibles), conservadores, y saborizantes y colorantes, a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenterales se pueden preparar por disolución del compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizar la solución por filtrado antes de llenar y sellar en un vial o ampolla adecuados. Estos son tan sólo unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en el arte para la preparación de formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante técnicas bien conocidas por los expertos en el arte. Se mencionan vehículos aceptable para uso farmacéutico, además de los mencionados en la presente, conocidos en el arte; por ejemplo, ver *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 20º Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., et al.).

Si bien es posible que en un uso alternativo y para su uso en el tratamiento, un compuesto de la invención se pueda administrar como compuesto químico bruto o puro, sin embargo es preferible presentar el compuesto componente activo como formulación o composición farmacéutica que además comprende un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En consecuencia, la invención también provee formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o su sal o derivado aceptable para uso farmacéutico junto con uno o más de sus vehículos aceptable para uso farmacéutico y/o ingredientes preventivos. El(Los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no afectar al receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma

adecuada para la administración por inhalación, insuflación o por parche transdérmico. Los parches transdérmicos liberan el fármaco con una tasa controlada al presentar el fármaco para la absorción en forma eficaz, con un mínimo de degradación del fármaco. En general, los parches transdérmicos comprende una capa de base impermeable, un adhesivo simple sensible a la presión y una capa protectora que se retira, con un revestimiento descartable. Un experto en el arte comprenderá y apreciará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado en base a las necesidades del artesano.

Los compuestos de la invención, junto con un coadyuvante, vehículo o diluyente convencional, se pueden colocar en consecuencia en la forma de formulaciones farmacéuticas y sus unidades de dosificación, y de manera tal que se puedan utilizar como sólidos tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con el compuesto, todos para uso oral, en la forma de supositorios para la administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con otros compuestos o principios activos o sin ellos, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del componente activo, de conformidad con el rango de dosificación diaria que se pretende utilizar.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica es de preferencia preparada en la forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad particular del componente activo. Son ejemplos de dichas unidades de dosificación las cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa,

manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con ligadores tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de papa; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El componente activo también se puede administrar por inyección como una composición en la cual, por ejemplo, se puede usar solución fisiológica, dextrosa o agua como vehículo aceptable para uso farmacéutico adecuado.

Los compuestos de la presente invención, incluso sus sales aceptable para uso farmacéutico y solvatos, se pueden usar como componentes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores de receptor RUP3. El término "componente activo" se define en el contexto de una "*composición farmacéutica*" y *significa un componente de una composición* farmacéutica que provee el efecto farmacológico primario, en oposición a un "componente no activo" que en general se reconoce que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

Cuando se usan los compuestos de la presente invención, la dosis puede variar dentro de amplios límites, y como es costumbre y de conocimientos del médico, debe ser adecuado a las condiciones del individuo en cada caso particular. Por ejemplo, depende de la naturaleza y severidad de la enfermedad tratada, de la condición del paciente, del compuesto utilizado o si se trata una condición patológica aguda o crónica, o si se conduce un tratamiento preventivo, o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención. Entre las dosis representativas de la presente invención se incluyen, sin limitaciones, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg, 0,001 a aproximadamente 500 mg, 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg,

aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitarán grandes cantidades, por ejemplo 2, 3 ó 4, dosis. Según el individuo y como el médico o el prestador de salud considere necesario para el paciente se podrá desviar hacia arriba o hacia abajo respecto de las dosis descritas en la presente.

La cantidad del componente activo, o una de sus sales activas o derivados, requeridos para su uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición tratada, y la edad y la condición del paciente, y por último se hará a discreción del médico o clínico a cargo. En general, un experto en el arte comprende cómo extrapolar in vivo los datos obtenidos en un sistema modelo, en general un modelo animal, a otro, por ejemplo un humano. En general, los modelos animales incluso, sin limitaciones, el modelo de roedor diabético como se describe en el Ejemplo 5, *infra* (además de otros modelos animales conocidos en el arte, tales como los informados por Reed y Scribner en Diabetes, Obesity and Metabolism, 1, 1999, 75–86). En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden estar basadas meramente en el peso del animal en el respectivo modelo, comparado con otro, tal como un mamífero, de preferencia un humano; sin embargo, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no se basan sólo en pesos, sino más bien incorporan diversos factores. Los factores representativos incluyen, sin limitaciones, el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición física del paciente, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de administración del fármaco, si se trata de un estado patológico agudo o crónico, o si se conduce un tratamiento preventivo, o si se administran

otros compuestos activos además de los compuestos de la fórmula (I) y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una condición patológica con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con diversos factores, como los antes citados. En consecuencia, el régimen de dosificación real empleado puede tener amplias variaciones y en consecuencia se puede desviar de un régimen de dosificación de preferencia, y un experto en el arte reconocerá que se pueden estudiar dosificaciones y regímenes de dosificación que excedan estos rangos típicos, de ser conveniente, y usarlos en los métodos de la presente invención.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una única dosis o en dosis divididas que se administran con intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. A su vez, la subdosis se puede dividir también, p. ej., en cierta cantidad de administraciones discretas con espacios variables. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administrar cantidades relativamente grandes, según se considere adecuado, en varias administraciones parciales, por ejemplo 2, 3 ó 4. Si es conveniente, según el comportamiento individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo las dosis diarias indicadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Es obvio para los expertos en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un vehículo aceptable para uso farmacéutico adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas,

grageas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes desintegrantes de comprimidos o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo con la necesaria capacidad ligadora en proporciones adecuadas y se compacta a la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa de un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento de compuesto activo; sin embargo, un artesano sabrá cuándo son necesarias cantidades que excedan este rango. Los vehículos adecuados de polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo para proveer una cápsula en la cual el componente activo, con vehículos o sin ellos, está rodeado de un vehículo, con el que en consecuencia se asocia. De modo similar, se incluyen grageas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, grageas y pastillas se pueden usar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios primero se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa el componente activo homogéneamente en él, por ejemplo

por agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vuelca en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y luego solidificar.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del componente activo los vehículos conocidos en el arte como adecuados.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua–propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones parenterales líquidas para inyección se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas se pueden formular de acuerdo con lo conocido en el arte sobre agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden usar se cuentan agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se empelan aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, por ejemplo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular para administración parenteral (p. ej. por inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en formas de dosificación única en ampollas, jeringas prellenadas, infusión de volúmenes pequeños o en contenedores de dosis múltiples con el agregado de un conservadores. Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de

suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el componente activo puede estar como polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución, para la constitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por disolución o suspensión del componente activo en agua y el agregado de colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

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

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, buffers, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

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

Por ejemplo, los ungüentos y cremas se pueden formular con una base acuosa u oleosa, con el agregado de agentes espesantes y/o gelantes. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también

contienen uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden un agente activo en una base saborizada, por lo general, sacarosa y acacia o tragacanto; comprimidos que comprenden el componente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el componente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones se pueden proveer en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, se puede lograr al administrar al paciente un volumen predeterminado adecuado de la suspensión. En el caso de un aerosol, esto se puede lograr por ejemplo mediante una bomba dosificadora del rocío de aerosol.

La administración a las vías respiratorias también se puede lograr mediante una formulación en aerosol en la cual el componente activo se provee en un paquete presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un rociador, nebulizador, nebulizador de bomba, un nebulizador un aparato de inhalación, un inhalador regulado o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la fórmula (I) como aerosol se pueden preparar por procesos bien conocidos por los expertos en el arte. Para su preparación se pueden usar, por ejemplo, soluciones o dispersiones de los compuestos de la fórmula (I) en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones adecuadas de solución fisiológica con los aditivos de

costumbre, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, mejoradores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y de otro tipo, y si corresponde, los propulsores comunes, que por ejemplo incluyen dióxido de carbono, CFCs, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano; y similares. Es conveniente que el aerosol también contenga un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar por la provisión de una válvula graduada.

En las formulaciones previstas para la administración al tracto respiratorio, tales como formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tiene pequeño tamaño de partículas, por ejemplo en el orden de 10 micrones o inferior. Dicho tamaño de partículas se puede obtener por medios conocidos en el arte, por ejemplo por micronización. Cuando se desea, también se pueden usar formulaciones adaptadas para dar liberación sostenida del componente activo.

Como alternativa, los componentes activos se puede proveer en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el polvo vehículo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis única, por ejemplo en cápsulas o casetes, p. ej., de gelatina, o paquetes de blister desde los cuales se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

De preferencia, las preparaciones farmacéuticas son formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación embalada, en donde el embalaje contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo comprimidos, cápsulas, y polvos embalados en viales o ampollas. Además, la

forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, una grageas, o una pastilla, o puede ser una cantidad adecuada de cualquiera de ellos en forma embalada.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sus sales aceptables para uso farmacéutico tales como sales de adición con ácidos aceptables para uso farmacéutico preparadas a partir de ácidos no tóxicos orgánicos e inorgánicos aceptables para uso farmacéutico. Entre los ácidos representativos se incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etansulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p–toluensulfónico y similares, tales como sus sales aceptables para uso farmacéutico listadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); incorporado en la presente como referencia en su totalidad.

Las sales de adición con ácidos se pueden obtener como producto directo de la síntesis de los compuestos. Como alternativa, la base libre se puede disolver en un solvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y aislar la sal por evaporación del solvente o separando de otro modo la sal del solvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes estándar de bajo peso molecular, mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden opcionalmente existir como sales de adición con bases aceptables para uso farmacéutico. Por ejemplo, estas sales se pueden preparar in situ durante el

aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado al hacer reaccionar un grupoo ácido, tal como un ácido carboxílico, con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria aceptable para uso farmacéutico. Las sales aceptable para uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, cationes basados en metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, además de cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, tales como, sin limitaciones, amoníaco, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas de utilidad para la formación de sales de adición con bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en "profármacos." El término "profármacos" se refiere a compuestos que se han modificado mediante grupos químicos específicos conocidos en el arte y que cuando se administran a un individuo sufren biotransformación para dar el compuesto original. En consecuencia, los profármacos se pueden considerar compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores especializados no tóxicos usados en forma transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque de "profármaco" es utilizado para facilitar la absorción oral. Un análisis exhaustivo se provee en T. Higuchi y V. Stella, "Pro–drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados a la presente como referencia en su totalidad.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método para preparar una composición farmacéutica para "terapéutica combinada" que comprenden mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización del compuesto descritas en la presente, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en la presente y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En algunas formas de realización, los agentes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α–glucosidasa, agonistas de receptor γ (es decir, PPAR–γ) activados por proliferadores de peroxisomas, insulina, análogos de insulina, inhibidores de HMG–CoA reductasa, fármacos para reducir el colesterol (por ejemplo fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo aspirina y antagonistas del receptor del difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina.

Cabe destacar que cuando se utilizan los moduladores del receptor **RUP3** como componentes activos en una composición farmacéutica, no se pretende sólo el uso en humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, recientes adelantos en el área de la atención animal requieren que se considere el uso de agentes activos tales como moduladores del receptor **RUP3**, para el tratamiento de la obesidad en animales domésticos (*p. ej.*, gatos y perros), y moduladores del receptor **RUP3** en otros animales domésticos en los cuales no hay evidencias de enfermedad o trastorno (*p. ej.* animales destinados a la alimentación tales como vacas, pollos, pescado, etc.). Los expertos en el arte comprenderán con rapidez la utilidad de dichos compuestos en tales situaciones.

TERAPIA C MBINADA

En el contexto de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o su composición farmacéutica se pueden utilizar para modular enfermedades, condiciones y/o trastornos mediados por la actividad del receptor RUP3, como se describe en la presente. Los ejemplos de modulación de enfermedades mediadas por la actividad del receptor RUP3 incluyen el tratamiento trastornos relacionados con el metabolismo. Entre los trastornos relacionados con el metabolismo se incluyen, sin limitaciones, hiperlipidemia, diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo 2, y afecciones asociadas, tales como, sin limitaciones, enfermedad cardiaca coronaria, accidente vascular isquémico, restenosis tras angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (p. ej. necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia posprandial, afecciones de intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de intolerancia a la glucosa plasmática en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias periféricas, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardiaca coronaria, angina pectoris, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, deterioro del metabolismo de glucosa, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones 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, los trastornos relacionados con el metabolismo incluyen diabetes tipo I, diabetes tipo

II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de enfermedades mediadas por la modulación de actividad del receptor RUP3 incluye el tratamiento de la obesidad y/o sobrepeso al disminuir la ingesta de alimentos, inducir saciedad (es decir, la sensación de plenitud), controlar el aumento de peso, disminuir el peso corporal y/o afectar el metabolismo de manera tal que el receptor pierde peso y/o mantiene el peso.

Si bien los compuestos de la invención se pueden administrar como único agente farmacéutico activo (es decir, monoterapia), también se pueden usar en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia combinada) para el tratamiento de enfermedades/condiciones patológicas/trastornos descritos en la presente. En consecuencia, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de prevención y/o tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo, tal como obesidad, que comprende la administración a un individuo que necesite prevención y/o tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, por ejemplo Fórmula (I), en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, como se describe en la presente.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad tales como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo–B/MTP), agonistas de MCR–4, agonistas de colescistoquinina–A (CCK–A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β3 adrenérgico, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos de receptor de hormona estimulantes de melanocitos, antagonistas de receptor de canabinoide 1 [por ejemplo, SR141716: N–(piperidin–1–il)–5–(4–

clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptonas (proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas (tales como tetrahidrolipestatina, es decir Orlistat), agentes anoréxicos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o uno de sus análogos, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de proteína fijadora de urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti humano (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelina, antagonistas del receptor o agonistas inversos de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U, agentes anoréxicos noradrenérgicos (por ejemplo fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropiona).

Otros agentes antiobesidad, tales como los agentes establecidos más adelante, son bien conocidos, o serán obvios a la luz de la presente descripción, para los expertos en el arte.

En algunas formas de realización, Los agentes antiobesidad se seleccionan del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y seudoefdrina. En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención y las terapéuticas de combinación se administran en conjunto con ejercicio y/o dieta razonable.

Se entenderá que el alcance de la terapéutica de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes antiobesidad agentes, anorécticos, supresores del apetito y agentes relacionados no se limita a los antes enumerados, e incluyen en principio cualquier combinación con cualquier agente

farmacéutico o composición farmacéutica de utilidad para el tratamiento del sobrepeso y de individuos obesos.

Otros agentes farmacéuticos adecuados, además de los agentes antiobesidad, que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluye agentes de utilidad en el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo y/o sus enfermedades concomitantes. Por ejemplo, sin limitaciones, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, retinopatía, nefropatía y neuropatía. El tratamiento de una o más de las enfermedades citadas en la presente incluye el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en el arte, que pertenecen a las clases de fármacos referidos, sin limitaciones, en siguiente: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α–glucosidasa, agonistas del receptor–γ (es decir, PPAR–γ) activado por proliferantes de peroxisoma, insulina, análogos de insulina, inhibidores de HMG–CoA reductasa, fármacos para disminuir el colesterol (por ejemplo fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor del difosfato de adenosina que incluye: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, adiponectina y similares. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un compuesto de la presente se puede usar en combinación con un agente farmacéutico o agentes pertenecientes a una o más de las clases de fármacos citados en la presente.

Se debe entender que el alcance de la terapéutica combinada de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no se limita

a los listados en la presente, *supra* o *infra*, e incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica de utilidad para el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados con el metabolismo.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen métodos de tratamiento de una enfermedad, trastorno, afección o complicación como se describe en la presente, que comprende la administración a un individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α–glucosidasa, agonistas del receptor–γ (es decir, PPAR–γ) activado por proliferantes de peroxisoma, insulina, análogos de insulina, inhibidores de HMG–CoA reductasa, fármacos para disminuir el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo aspirina y antagonistas del receptor del difosfato de adenosina que incluye: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, adiponectina y similares. En algunas formas de realización, los métodos de la presente invención incluyen compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran por separado. En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran juntos.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que favorecen la secreción de insulina de células β pancreáticas al transmitir señales de secreción de insulina a través de los

receptores SU de las membranas celulares. Entre los ejemplos de sulfonilureas se incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen meglitinidas. Las meglitinidas son derivados del ácido benzoico que representan una nueva clase de secretagogos de insulina. Estos agentes están dirigidos a la hiperglucemia postprandial y muestran eficacia comparable a las sulfonilureas en la reducción de HbA1c. Los ejemplos de meglitinidas incluyen repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen biguanidas. Las biguanidas representan una clase de fármacos que estimulan la glucólisis anaerobia, aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de la glucosa desde el intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática, e inhiben la oxidación de los ácidos grasos. Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina, y las biguanidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de α–glucosidasa. Los inhibidores de α–glucosidasa inhiben competitivamente las enzimas digestivas tales como α–amilasa, maltasa, α–dextrinasa, sacarasa, etc. en el páncreas y el intestino delgado. La inhibición reversible por inhibidores de α–glucosidasa retarda, disminuye o de otro modo reduce los niveles de glucosa sanguínea al retardar la digestión de almidón y azúcares. Los ejemplos de inhibidores de α–glucosidasa incluyen acarbosa, N–(1,3–dihidroxi–2–propil)valiolamina (nombre genérico: voglibosa), miglitol, y los inhibidores de α–glucosidasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los agonistas de receptor–γ (es decir, PPAR–γ) activado por proliferantes de peroxisoma. Los agonistas de receptor–γ (es decir, PPAR–γ) activado por proliferantes de peroxisoma representan una clase de compuestos que activan al receptor PPAR–γ nuclear y en consecuencia regulan la transcripción de genes que responden a la insulina que intervienen en el control de la producción, el transporte y la utilización de la glucosa. Los agentes de la clase también facilitan la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Los ejemplos de agonistas de PPAR–γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW–409544, GW–501516 y agonistas de PPAR–γ conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de HMG–CoAreductasa. Los inhibidores de HMG–CoAreductasa son agentes también denominados compuestos de estatina, que pertenecen a una clase de fármacos que disminuye los niveles sanguíneos de colesterol al inhibir la hidroximetilglutalil CoA (HMG–CoA) reductasa. La HMG–CoAreductasa es la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol. Las estatinas disminuyen las concentraciones séricas de LDL al regular por aumento la actividad de los receptores de LDL y son responsables de depurar LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de los compuestos tipo estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina y sus sales sódicas, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, las "superestatinas" de BMS, y los inhibidores de la HMG–CoAreductasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los fibratos. Los compuestos de fibratos pertenecen a una clase de fármacos que disminuye los niveles

sanguíneos de colesterol al inhibir la síntesis y la secreción de triglicéridos en el hígado y activar una lipoproteinlipasa. Se sabe que los fibratos activan los receptores activados por proliferadores de peroxisoma e inducen la expresión de lipoproteinlipasa. Los ejemplos de compuestos de fibratos incluyen bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, y los fibratos conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina pertenecen a la clase de fármacos que disminuyen en parte los niveles de glucosa sanguínea además de reducir la presión arterial al inhibir las enzimas convertidoras de angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, y los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los antagonistas de receptor de angiotensina II. Los antagonistas de receptor de angiotensina II están dirigidos al receptor de angiotensina II de subtipo 1 (es decir, AT1) y demuestran un efecto beneficioso sobre la hipertensión. Los ejemplos de antagonistas de receptor de angiotensina II incluyen losartan (y la forma de sal de potasio), y los antagonistas de receptor de angiotensina II conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de síntesis de escualeno. Los inhibidores de síntesis de escualeno pertenecen a una clase de

fármacos que disminuye los niveles sanguíneos de colesterol al inhibir la síntesis de escualeno. Los ejemplos de inhibidores de síntesis de escualeno incluyen el ácido (S)–α–[Bis[2,2–dimetil–1–oxopropoxi)metoxi]fosfinil]–3–fenoxibencen-butanosulfónico, la sal monopotásica (BMS–188494) y los inhibidores de síntesis de escualeno conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en conjunción con compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de insulina (por ejemplo, agonistas de GLP–1; exendina–4; insulinotropina (NN2211); inhibidores de dipeptilpeptidasa (por ejemplo, NVP–DPP–728), inhibidores de acil CoA colesterolacetiltransferasa (por ejemplo, Ezetimiba, eflucimiba, y compuestos similares), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba, parnaquesida y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol (por ejemplo, CP–529414, JTT–705, CETI–1, y compuestos similares), inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (por ejemplo, implitapida, y compuestos similares), moduladores de colesterol (por ejemplo, NO–1886, y compuestos similares), moduladores de ácidos biliares (por ejemplo, GT103–279 y compuestos similares), moduladores de las vías de señales de insulina, como los inhibidores de proteintirosinfosfatasas (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas e inhibidores de glutaminafructuisa–6–fosfatoamidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen sobre la producción desregulada de glucosa hepática, como los inhibidores de glucosa–6–fosfatasa (G6Pase), inhibidores de fructosa–1,6–bisfosfatasa (F–1,6–BPasa), inhibidores de glucogenofosforilasa (GP), antagonistas de receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de piruvatodeshidrogenasaquinasa (PDHK), incentivadores de sensibilidad a insulina, incentivadores de secreción de insulina, inhibidores de vaciamiento

gástrico, antagonistas α_2-adrenérgicos, y agonistas de receptor de retinoide X (RXR).

De acuerdo con la presente invención, se puede usar la combinación al mezclar los respectivos componentes activos todos juntos o independientemente con un vehículo fisiológicamente aceptable, excipiente, aglutinante, diluyente, etc., como se describió antes en la presente, y la administración de la mezcla o mezclas por vía oral o no oral como composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula (I) se administran como terapia combinada con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones farmacéuticas separadas dadas al mismo tiempo o en momentos distintos, o se puede dar los agentes terapéuticos como una única composición.

OTROS USOS

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos marcados radiactivamente de fórmula (I) de utilidad no sólo para radioimágenes, sino también en ensayos in vitro e in vivo, para localizar y cuantificar el receptor RUP3 en muestras de tejido, incluso humano, y para identificar los ligandos del receptor RUP3 por inhibición de la unión de un compuesto marcado radiactivamente. Otro objeto de la presente invención consiste en desarrollar nuevos ensayos del receptor RUP3 que comprenden dichos compuestos marcados radiactivamente.

La presente invención abarca compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos radiactivos y cualquier subgénero de la presente, tal como, sin limitaciones, la Fórmula (Ia) a la Fórmula (IIIo). Los compuestos "marcados isotópicamente" o "marcados radiactivamente" son aquellos idénticos a los compuestos descritos en la presente, salvo que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo con masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa generalmente hallado en la

naturaleza (es decir, natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, ^{2}H (también escrito D por deuterio), ^{3}H (también escrito T por tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionucleido que se incorpora al presente compuesto con marca radiactiva depende de la aplicación específica de dicho compuesto con marca radiactiva. Por ejemplo, para los ensayos con marca y competencia in vitro del receptor **RUP3**, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S son generalmente los más útiles. Para las aplicaciones con marcación radiactiva, en general son más útiles ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br ó ^{77}Br.

Se entiende que un compuesto "marcado radiactivamente" o "marcado" es un compuesto de fórmula (I) al que se ha incorporado al menos un radionucleido; en algunas formas de realización el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o sustrato. En algunas formas de realización son útiles para estos estudios el radionucleido ^{3}H y/o los isótopos ^{14}C. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede dar ciertas ventajas terapéuticas que dan mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor vida media in vivo o menos requerimiento de dosis) y en consecuencia puede ser de preferencia en algunas circunstancias. Los compuestos con marca isotópica de la presente invención se preparan en general mediante los siguientes procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas anteriores y los Ejemplos siguientes, por sustitución de un reactivo con marca isotópica por un reactivo sin marca isotópica. Otros métodos de síntesis útiles se analizan más adelante. Además, se debe entender que la totalidad de los átomos

representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo más frecuente de dichos átomos o el radioisótopo o isótopo no radiactivo más escaso.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisotópos en compuestos orgánicos se aplican a compuestos de la invención y son bien conocidos en el arte. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en las moléculas blanco, son los siguientes:

A. Reducción catalítica con gas tritiado – Normalmente, con este procedimiento se obtienen productos con actividad muy específica y requiere precursores halogenados o no saturados.

B. Reducción borohidruro de sodio [^{3}H] – Este procedimiento es bastante barato y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

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

D. Marcado por exposición a gas tritio – Este procedimiento incluye exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. N–metilación con yoduro de metilo [^{3}H] – Este procedimiento se suele emplear para preparar productos O–metilo o N–metilo (^{3}H) por el tratamiento de precursores adecuados con yoduro de metilo (^{3}H) de actividad específica. Este método generalmente permite una actividad más específica, tal como por ejemplo, aproximadamente 70–90 Ci/mmol.

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

A. Reacciones de Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma una aril o heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como la sal tetrafluoroborato, y luego en un compuesto marcado con ^{125}I utilizando $Na^{125}I$. Un procedimiento representativo fue informado por Zhu, D.–G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943–948.

B. Orto ^{125}Iodación de fenoles – Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol, como informan Collier, T. L. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264–S266.

C. Intercambio de aril y heteroarilbromuro con ^{125}I – Este método es generalmente un proceso de dos pasos. El primer paso es la conversión de aril o heteroarilbromuro en el correspondiente intermediario trialquilestaño usando por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir $Pd(Ph_3P)4$] o a través de aril o heteroarillitio, en presencia de un haluro de trialquilestaño o hexaalquildiestaño [p. ej., $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representado fue informado por Bas, M.–D. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280–S282. Se puede usar un compuesto de fórmula (I) y un receptor **RUP3** marcado radiactivamente para un ensayo de análisis para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) se puede evaluar por su capacidad para reducir la unión de un "compuesto marcado radiactivamente de fórmula (I)" al receptor **RUP3**. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el "compuesto marcado radiactivamente de fórmula (I)" por la unión con el receptor **RUP3** se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor **RUP3**. En una forma de realización, el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 500 μM, en otra forma de realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 μM, en aún otra forma de

realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 10 μM, en aún otra forma de realización el compuesto marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 1 μM, y en aún otra forma de realización el inhibidor marcado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 0.1 μM.

Otros usos de receptores y métodos descritos serán obvios para los operadores del arte con, entre otros, una revisión de la presente descripción.

Como se reconocerá, no es necesario realizar los pasos de los métodos de la presente invención no una cantidad particular de veces o en alguna secuencia particular. Otros objetivos, ventajas, y características nuevas de la presente invención serán obvios para los expertos en la técnica tras examinar los siguientes ejemplos, que pretenden ser ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLOS

Los ejemplos se proveen para definir mejor la invención sin limitar, sin embargo, la invención a las especificaciones de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de membrana de 96 cavidades de AMPcíclico para RUP3

Materiales:

1) Equipo Adenlil ciclase Activation Flashplate Assay de Perkin Elmer — 96 cavidades (SMP004B) y rastreador de ^{125}I (NEX130) que viene con el equipo. Guardar en el refrigerador, en una caja, y no exponer las Flashplates a la luz.
2) Fosfocreatina – Sigma P–7936
3) Creatinfosfoquinasa —— Sigma C–3755
4) GTP – Sigma G–8877
5) ATP– Sigma A–2383
6) IBMX – Sigma I–7018
7) Hepes – solución 1M en agua destilada – Gibco #15630080
8) MgCl2 – Sigma M–1028– Solución 1M

9) NaCl – Sigma – S6546 – 5M Solución

10) Equipo Protein Assay Kit – Biorad # 5000001

11) Proclin 300– Sigma #4–8126

Buffer de unión – filtrar a través de filtro Nalgene de 45 micrones y guardar en refrigerador. Todos los buffer y las membranas se deben guardar en frío (en hielo) mientras se realiza el ensayo.

Hepes 20 mM, pH7.4

$MgCl_2$ 1 mM

NaCl 100 mM

2X Buffer de regeneración (se prepara en buffer de unión):

Fosfocreatina 20 mM (1,02 gm/200 ml de buffer de unión)

20 unidades de Creatinfosfoquinasa (4 mg/200 ml)

GTP 20 uM (se prepara 10,46 mg/ml en buffer de unión y se agrega 200 ul /200 ml)

ATP 0,2 mM (22,04 mg/200 ml)

IBMX 100 mM (44,4 mg IBMX disuelto en 1 ml 100% DMSO primero y luego se agrega la cantidad total a 200 ml de buffer).

El buffer de regeneración se puede dividir en alícuotas de 40–45 ml (en tubos estériles de 50 ml) y se guarda congelado hasta 2 meses. Simplemente coloque el tubo en un vaso con agua a temperatura ambiente para descongelar el buffer de buffer de regeneración el día del ensayo.

A. **Procedimiento del ensayo**

1) Pipetear 50 ul de buffer de regeneración en las 96 cavidades con pipeta Matrix 1250 de 8 canales.
2) Pipetear 5 ul de DMSO en las columnas 1 y las columnas 11 y 12.
3) Pipetear 50 ul de estándares de AMPc en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmol/en la cavidad de la hilera A, 25 pmol/cavidad de la hilera

252

B, 12,5 pmol/cavidad de la hilera C, 5 picomol/cavidad de la hilera D, 2,5 pmol/cavidad de la hilera E, 1,25 pmol/cavidad de la hilera F, 0,5 pmol/cavidad de la hilera G, y 0 pmol/cavidad (sólo buffer) de la hilera H.

4) Pipetear 5 ul de los compuestos de cada cavidad de una placa de dilución del compuesto, para IC50s, con el siguiente esquema de dilución:

Cavidad H: compuesto 400 uM (concentración final del compuesto en la mezcla de reacción = 5/100 x 400 uM = 20 uM

Cavidad G: dilución 1:10 de Cavidad H (es decir 5ul de compuesto de la cavidad H + 45 ul DMSO 100%) (concentración final = 2 uM)

Cavidad F: dilución 1:10 de cavidad G (concentración final = 0,2 uM)

Cavidad E: dilución 1:10 de cavidad F (concentración final = 0,02 uM)

Cavidad D: dilución 1:10 de cavidad E (concentración final = 0,002 uM)

Cavidad C: dilución 1:10 de cavidad D (concentración final = 0,0002 uM

Cavidad B: dilución 1:10 de cavidad C (concentración final = 0,00002 uM)

Cavidad A: dilución 1:10 de cavidad B (concentración final = 0,000002 uM)

IC_{50}s o EC_{50}s se hacen por triplicado. En consecuencia se puede montar un Flashplate para procesar 3 compuestos. (es decir, las columnas 2, 3, y 4 son para el compuesto #1, las columnas 5, 6, y 7 son para el compuesto #2, y las columnas 8, 9, y 10 son para el compuesto #3.)

5) Agregar 50 ul de las membranas RUP3 a todas las cavidades de las Columnas 2 a 10. (Antes de comenzar el ensayo se suspenden los sedimentos de membranas congeladas para RUP3 y CMV (células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias de RUP3), en buffer de unión, por lo general 1 ml de buffer de unión para 1 placa de membranas. Las membranas se mantienen sobre hielo todo el tiempo, y se una un politron (Brinkmann, modelo # PT–3100) (se fija en 6–

258

7, durante 15–20 segundos) para obtener una suspensión homogénea de las membranas.) La concentración de proteína se determina con el equipo de ensayo de proteína Bradford con las instrucciones que contiene, con los estándares provistos en el equipo como referencia. La concentración de proteínas de las membranas se ajusta con buffer de unión, para que 50 ul de membranas = 15 ug de proteína (es decir 0,3 mg/ml proteína).

6) En la columna 1, Cavidades A, B, C, y D, agregar 50 ul de membranas **RUP3**. A las cavidades E, F, G, y H, agregar 50 ul membranas CMV, (membranas CMV tienen igual concentración de proteína que las membranas **RUP3**).
7) Incubar 1 hora a temperatura ambiente con agitación en un agitador de plataforma rotatoria. Cubrir con lámina mientras se agita.
8) Tras 1 hora, agregar (a todas las 96 cavidades), 100 ul del rastreador ^{125}I en buffer de detección provisto con un equipo Flashplate más proclin, preparada de la siguiente forma:

Pipetear por 10 ml por Flashplate: 100 ml de buffer de detección + 1 ml ^{125}I + 0,2 ml de Proclin (el proclin contribuye a detener la producción de AMPc). Preparar una cantidad menor de mezcla de buffer de detección si hay menos placas.

9) Agitar las placas en un agitador de plataforma rotatoria durante 2 horas, cubrir las placas con lámina de plomo.
10) Sellar las placas con los selladores de lámina plástica provistos por el equipo Flashplate.
11) Contar las placas con TRILUX 1450 Microbeta Counter. Ver la puerta del contador para determinar el protocolo de conteo usado.
12) Los datos se analizan en Arena Database de acuerdo con la no fusión de **RUP3**, IC_{80} EC_{80} para el ensayo de membrana de 96–cavidades de AMPc,

y el usuario debe ingresar los números de compuesto y las concentraciones de los compuestos.

B. **Criterios de ciclasa de membrana**

1) Relación señal–ruido:

Una relación señal–ruido aceptable para RUP3 puede variar de 4 a 6. Las cpms brutas son de aproximadamente 1800 a 2500 para RUP3 y 3500–4500 para CMV. Las cpm (o en última instancia pmoles de AMPc/cavidad) no pueden exceder la curva estándar, y no se deben acercar a la cavidad A de la curva estándar (50 pmol/cavidad) y cavidad H (sin AMPc). En general, los pmoles de AMPc producidos por el receptor RUP3 son de unos 11 a 13 pmol/cavidad (para 15 ug/proteína en la cavidad), y para CMV son entre 2 a 3 pmol/cavidad (para 15 ug de proteína /cavidad).

2) Curva estándar:

La pendiente debe ser lineal y las barras de error para los duplicados deben ser muy pequeñas. Los controles para el receptor y CMV no pueden exceder la escala de la curva estándar, como se describió antes. Si los controles de receptor superan el extremo superior de la curva estándar, es decir 50 pmol/cavidad o superior, se debe repetir el experimento con menos proteína. Sin embargo, no se ha observado este caso con membranas transitoriamente transfectadas RUP3 (10 ug ADN/placa de 15 cm, con 60 ul de Lipofectamina, y al preparar membranas tras 24 horas de transfección.)

3) La curva IC_{50} o EC_{50} debería ser del 100% (+ o – 20%) de las membranas RUP3 control en la parte superior, y deberían descender a 0 (o hasta 20%) en la parte inferior. El error estándar de las determinaciones por triplicado debe ser + o – 10%.

C. Estimulación de AMPc en células HIT–T15

HIT–T15 (ATCC CRL#1777) es una línea celular inmortalizada productora de insulina de hámster. Estas células expresan RUP3 y en consecuencia se pueden usar para evaluar la capacidad de los ligandos RUP3 para estimular o inhibir la acumulación de AMPc a través de su receptor expresada en forma endógena. En este ensayo, se cultivan las células hasta el 80% de confluencia y luego se distribuye en las 96 cavidades de Flashplate (50.000 células/cavidad) para la detección de AMPc mediante un "AMPc Flashplate Assay" (NEN, Cat # SMP004). Brevemente, se colocan las células en cavidades recubiertas por anticuerpo antiAMPc que contienen vehículo, el(os) ligando(s) de prueba en la concentración de interés, o forskolin 1 uM. Este último es un activador directo de adenililciclasa y sirve como control positivo de la estimulación de AMPc en las células HIT–T15. Todas las condiciones se analizan por triplicado. Tras 1 hora de incubación para permitir la estimulación de AMPc, se agrega mezcla de detección que contiene ^{125}I–AMPc a cada cavidad y se deja incubar la placa durante otra hora. Luego se aspiran las cavidades para extraer ^{125}I–AMPc no ligado. Se detecta ^{125}I–AMPc ligado mediante Wallac Microbeta Counter. La cantidad de AMPc de cada muestra se determina por comparación con una curva estándar, obtenida al colocar concentraciones conocidas de AMPc en algunas cavidades de la placa.

D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT–T15

Es sabido que la estimulación de AMPc en células HIT–T15 causa un aumento de la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa del medio de cultivo se modifica de 3mM a 15 mM. En consecuencia, también se pueden analizar los ligandos de RUP3 en su capacidad para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa (GSIS) en células HIT–T15. En este ensayo, se incuban 30.000 células/cavidad en una placa de 12 cavidades en

medio de cultivo que contiene glucosa 3 mM y nada de suero durante 2 horas. Luego se cambia el medio; las cavidades reciben medio que contiene 3 mM o 15 mM de glucosa, y en ambos casos el medio contiene vehículo (DMSO) o ligando de **RUP3** en la concentración de interés. Algunas cavidades reciben medio que contiene 1 uM de forskolin como control positivo. Todas las condiciones se estudian por triplicado. Las células se incuban durante 30 minutos, y la cantidad de insulina secretada al medio se determina por ELISA, con un equipo de Peninsula Laboratories (Cat # ELIS–7536) o Crystal Chem Inc. (Cat # 90060).

E. Estimulación de la secreción de insulina en islotes aislados de rata

Al igual que con las células HIT–T15, es sabido que la estimulación de AMPc en islotes aislados de rata causa un incremento de la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo varía de 60 mg/dl a 300 mg/dl. **RUP3** es un GPCR de expresión endógena en las células productoras de insulina de los islotes de rata. En consecuencia, los ligandos de **RUP3** también se pueden analizar para su capacidad para estimular ligandos GSIS en cultivos de islotes de rata. Este ensayo se realiza como sigue:

A. Seleccionar 75–150 equivalentes de islote (IEQ) para cada condición de ensayo mediante un microscopio de disección. Incubar durante la noche en medio de cultivo con bajo contenido de glucosa. (Opcional.)

B. Dividir los islotes en forma uniforme en muestras por triplicado de 25–40 equivalentes de islote por muestra. Transferir a un entramado de 40 µm de tensores de células estériles en cavidades de una placa de 6 cavidades con 5 ml de medio de ensayo bajo en glucosa (60 mg/dl) Krebs–Ringers Buffer (KRB).

C. Incubar 30 minutos (1 hora si se saltea el paso durante la noche) a 37°C y 5% CO_2. Guardar el sobrenadante si se desea un control positivo para RIA.

D. Mover los tensores con los islotes a cavidades nuevas con 5ml/cavidad de KRB bajo en glucosa. Esta es la segunda preincubación y sirve para extraer la insulina residual o transportada del medio de cultivo. Incubar 30 minutos.

E. Mover los tensores a las siguientes cavidades (Bajo 1) con 4 ó 5 ml de KRB bajo en glucosa. Incubar a 37° C durante 30 minutos. Juntar los sobrenadantes en tubos de polipropileno de baja afinidad premarcados para su identificación y guardar en frío.

F. Mover los tensores a las cavidades elevadas en glucosa (300 mg/dl, que es equivalente a 16,7 mM). Incubar y reunir los sobrenadantes igual que antes. Enjuagar los islotes en sus tensores en glucosa baja para eliminar la insulina residual. Si se junta el enjuague para el análisis, usar una cavidad de enjuague para cada condición (es decir juego de triplicados.)

G. Mover los tensores a las cavidades finales con medio de ensayo bajo en glucosa (bajo 2). Incubar y juntar los sobrenadantes como antes.

H. Guardar en frío, centrifugar los sobrenadantes a 1800 rpm durante 5 minutos a 4–8°C para eliminar islotes pequeños /trozos de islotes que se escapan del entramado de 40 mm. Extraer todo menos 0,5 – 1 ml inferiores y distribuir por duplicado en los tubos de baja afinidad premarcados. Congelar y guardar a <–20° C hasta que se puedan determinar las concentraciones de insulina.

I. Las determinaciones de insulina se hacen como se indicó antes, o por Linco Labs como servicio personalizado, con su insulina de rata RIA (Cat. # RI–13K).

Ejemplo 2

A. Análisis RT–PCR de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1A).

Se aplica RT–PCR para determinar la distribución tisular de **RUP3**. Los oligonucleótidos usados para PCR tienen las siguientes secuencias:

ZC47: 5'–CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC–3' (cebador hacia adelante), (SEQ ID NO:3);

ZC48: 5'–GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG–3' (cebador de reversa), (SEQ ID NO:4);

y se usan los paneles múltiples de ADNc de tejido humano (MTC, Clontech) como plantillas (1 ng ADNc por amplificación por PCR). Se analizan veintidós (22) tejidos humanos. SE realiza PCR con Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguen las instrucciones del fabricante) en 50□l de mezcla de reacción con las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 sec; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repiten 35 veces.

Las mezclas de reacción de PCR obtenidas (15 μl) se cargan en un gel de agarosa 1,5% para analizar los productos RT–PCR, y un fragmento específico de ADN de 466 pares de bases que representa **RUP3** se amplifica específicamente a partir de ADNc de origen pancreático. La baja expresión también se evidencia en subregiones del encéfalo.

B. Análisis de ADNc por Dot–Blot de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B).

Los resultados del análisis RT–PCR se confirmaron luego por análisis de ADNc por dot–blot. En este ensayo se hibrida una membrana dot–blot que contiene ADNc de 50 tejidos humanos (Clontech) con una sonda de ADN con ^{32}P de marca radiactiva, con secuencias derivadas de **RUP3** humano. Se detectan las

señales de hibridación en páncreas e hígado fetal, lo cual sugiere que estos tejidos expresan **RUP3**. No se detectó expresión significativa en otos tejidos analizados.

C. Análisis de RUP3 por RT–PCR con islotes de Langerhans de páncreas humanos (Figura 1C).

El análisis posterior de **RUP3** por RT–PCR con islotes de Langerhans de páncreas humanos aislados mostró una robusta expresión de **RUP3** en las células de los islotes, pero no en las muestras control.

D. Análisis de la expresión de RUP3 con ADNc de origen de rata por RT–PCR (Figura 1D).

Luego se analizó la expresión de **RUP3** con ADNc de origen de rata por la técnica de RT–PCR. Los ADNc de tejidos usados para este ensayo se obtuvieron de Clontech salvo los de hipotálamo e islotes, de preparación propia. Las concentraciones de cada muestra de ADNc se normalizaron mediante un control de análisis de RT–PCR del gen propio guardado GAPDH antes de analizar la expresión de **RUP3**. Los oligonucleótidos usados para PCR tienen las siguientes secuencias:

RUP3 de rata ("**rRUP3**") hacia adelante: 5'–CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG–3' (SEC ID NO:5);

rRUP3 de reversa: 5'–GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA–3' (SEC ID NO:6).

Se realizó PCR con Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguen las instrucciones del fabricante) en una reacción de 50 µl con las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 sec; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repiten 35 veces.

Las reacciones PCR obtenidas (15 µl) se cargan en gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT–PCR, y se amplifica un fragmento de ADN específico de 547 pares de bases que representa RUP3 de rata a partir de ADNc de origen pancreático, lo cual revela un perfil de expresión similar al humano. Cabe destacar, que se observó robusta expresión en islotes aislados e hipotálamo.

Ejemplo 3

La expresión de proteína de RUP3 está restringida al linaje de células β de los islotes pancreáticos (Figura 2).

A. Se prepara un anticuerpo policlonal antiRUP3 en conejos (Figura 2A).

Los conejos se inmunizan con un péptido antigénico con secuencia derivada de rata **RUP3** ("rRUP3"). La secuencia del péptido es RGPERTRESAYHIVTISHPELDG y comparte 100% de identidad con **RUP3** de ratón en la región correspondiente. Se incorpora un residuo de cisteína en el extremo N–terminal de este péptido antigénico para facilitar los enlaces cruzados KLH antes de inyectarlo en conejos. El antisuero obtenido ("antirRUP3") y los correspondientes sueros preinmunes ("prerRUP3") se analizan para determinar la reactividad inmune a **RUP3** de ratón mediante ensayos de inmunoytransferencia (carriles 1 a 4). En este ensayo, la proteína de fusión GST–**RUP3** se reconoce con facilidad mediante el antisuero antirRUP3 (carril 4), pero no con el suero preinmune (carril 2). La señal inmunoreactiva se puede eliminar en forma eficaz cuando se realiza el ensayo de inmunotransferencia en presencia de exceso de péptido antigénico (carril 6).

B. Expresión de RUP3 en células β productoras de insulina de islotes pancreáticos (Figura 2B).

Se prefunde páncreas de rata con paraformaldehído (PFA) 4% en PBS y se incluye en medio de imbibición OCT. Se preparan secciones de 10 micrones, se fijan sobre portaobjetos, y se tiñen inmunológicamente con antisuero prerRUP3 (Figura 2B, panel *a*) o con antisuero antirRUP3 (Figura 2B, paneles *c* y *e*) seguido de tinción secundaria con IgG anticonejo de burro conjugado con fluorocromo Cy–3. Cada sección también se co-inmunotiñe con un anticuerpo monoclonal antiinsulina (Santa Cruz, Figura 2B, paneles b y d) en tinción primaria, seguido de una tinción secundaria con IgG anti-ratón de burro conjugado con FITC, o con un anticuerpo anti-glucagón de cabra (Santa Cruz, Figura 2B, panel f) e IgG anti-cabra de burro acoplado a FITC. Se examinan las señales inmunofluorescentes en microscopio de fluorescencia. Se halla expresión de RUP3 en células productoras de insulina (paneles c y d), pero no en las células productoras de glucagón (paneles e y f). Estos datos demuestran que RUP3 se expresa en las células β pero no en las células *α* de los islotes pancreáticos de rata. Se obtuvieron resultados análogos cuando se investigaron secciones pancreáticas de ratón para la expresión de RUP3.

Ejemplo 4

Actividades funcionales de RUP3 *In Vitro* (Figura 3).

Se estableció que RUP3 estimula la producción de AMPc por cotransfección de células 293 con: (1) un informador CRE–Luciferasa, en donde la capacidad para estimular la producción de luciferasa de luciérnaga depende del aumento de AMPc en células, y (2) un plásmido de expresión que no contiene secuencias de RUP3 ("CMV" en Figura 3A) produce muy escasa actividad de luciferasa, mientras que las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifica RUP3 ("RUP3" en la Figura 3A) tiene al menos un aumento de 10 veces de la actividad de luciferasa. Esto indica que RUP3 estimula la producción de AMPc cuando se introduce en células 293. Esta propiedad de RUP3 se

conserva a través de las especies, dado que RUP3 de hámster estimula la actividad de luciferasa cuando se introduce en células 293 en forma análoga a la descrita para RUP3 humano (Figura 3B).

Se ha establecido que cuando AMPc aumenta en las células productoras de insulina del páncreas, estas células exhiben un aumento de la capacidad para secretar insulina cuando aumentan las concentraciones de glucosa. Para estudiar si RUP3 puede impartir un aumento de la liberación de insulina dependiente de glucosa, se usa retrovirus que contiene RUP3 humano para generar células Tu6 que expresan niveles elevados de RUP3. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de RUP3 y normalmente no exhiben un aumento de la liberación de insulina cuando hay aumento de glucosa en el medio de cultivo. Tal como se muestra en la Figura 3C, las células Tu6 transducidas con un virus de control que no contiene receptores aún son capaces de producir insulina, pero no muestran aumento de la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa del medio de cultivo se modifica de 1 mM a 16 mM. En contraste, las células Tu6 transducidas con retrovirus que contiene RUP3 muestra significativa secreción de insulina dependiente de glucosa (Figura 3C).

Ejemplo 5

Efectos *in vivo* de agonistas de RUP3 sobre la homeostasis de la glucosa en ratones.

A. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (oGTT)

Ratones C57bl/6J machos de aproximadamente 8 semanas de edad se dejan en ayunas durante 18 horas y se agrupan al azar (n=5) para recibir un agonista de RUP3 (compuesto B3 o B124) a 1, 3 o 10 mg/Kg. Los compuestos se administran por vía oral con una aguja de cebadura (p.o., volumen 10 ml/Kg). En el momento 0, se evalúan los niveles de glucosa sanguínea con un glucómetro (Elite XL, Bayer), y se administra a los ratones vehículo (20% hidroxipropil–beta–

ciclodextrina) o compuesto de prueba. A los 30 minutos de la administración del compuesto de prueba se vuelven a evaluar los niveles sanguíneos de glucosa, y se administra a los ratones dextrosa por vía oral en una dosis de 3 g/Kg. Se hacen mediciones de glucosa sanguínea a 20 min, 40 min, 60 min y 120 min de este momento. La Tabla 6 muestra la inhibición porcentual media de excursión de glucosa para cada dosis del compuesto de prueba, promediado para cinco animales de cada grupo de tratamiento. Estos resultados demuestran que los agonistas de **RUP3**, los compuestos B3, y B124, disminuyen la glucosa sanguínea en forma dependiente de la dosis en ratones, tras la provocación con glucosa.

TABLA 6

Inhibición % media de excursión de glucosa

Compuesto	Dosis		
	1 mg/Kg	3 mg/Kg	10 mg/Kg
B3	14,83	22,03	39,31
B124	0	5,49	21,94

Ejemplo 6

Generación de líneas Tu6/ RUP3 estables

Para producir células Tu6 que expresan **RUP3** en niveles altos se genera retrovirus vehículo de un casete de expresión de **RUP3**. Brevemente, se clona la secuencia codificadora de **RUP3** en el vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat # 6102–1). La línea celular de empaquetamiento anfotrópica PT–67 (Clontech, K1060–D) luego se transfecta con el vector original pLNCX2 o pLNCX2/RUP3 mediante Lipofectamina y se establecen las líneas estables mediante pautas provistas por el vendedor de PT–67. Se obtiene en sobrenadante que contiene retrovirus al juntar el medio de los estables obtenidos de acuerdo con las

indicaciones del fabricante. Luego se infectan las células Tu6, en un disco de 10 cm, con retrovirus al incubar en una solución de 1 ml de sobrenadante viral/ 9 ml de medio de cultivo que contiene 40 ug/ml de polibreno durante 24 horas. Luego se cambia el medio a medio de cultivo que contiene 300 ug/ml de G418. Por último se crean los clones resistentes a G418 en virtud del casete de gen de resistencia a neomicina presente en el vector pLNCX2, en consecuencia indica la integración exitosa del retrovirus en el genoma Tu6. La expresión de **RUP3** en las colonias **Tu6/RUP3** resistentes a G418 se confirma por Northern blot.

Ejemplo 7

Secreción de insulina, Tu6 estables

Para medir la secreción de insulina por líneas celulares productoras de insulina de roedor, primero se cultivan las células durante la noche en medio libre de suero y deficiente en glucosa. A la mañana siguiente se colocan las células en el mismo medio complementado con glucosa 1 mM o 16 mM. Tras una incubación de 4 horas se recolecta el medio y se analiza el contenido de insulina mediante Rat Insuline Enzyme–Inmunoassay (EIA) System (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567). En general, se realiza el ensayo mediante múltiples diluciones del medio de la muestra, a fin de asegurar que las mediciones de la muestra caen dentro de los límites de la curva estándar (generada con cantidades conocidas de insulina), como lo recomienda el fabricante.

Ejemplo 8

Ensayo de unión al receptor

Además de los métodos descritos en la presente, otra forma de evaluar un compuesto de prueba es la determinación de las afinidades de unión al receptor de **RUP3**. Este tipo de ensayo por lo general requiere un ligando marcado radiactivamente unido al receptor **RUP3**. Ante la ausencia del uso de ligandos conocidos para el receptor **RUP3** y sus marcas radiactivas, los compuestos de

fórmula (I) se pueden marcar con un radioisótopo y se usa en un ensayo para evaluar la afinidad de un compuesto de prueba por el receptor **RUP3**.

Un compuesto **RUP3** marcado radiactivamente de fórmula (I) se puede usar en un ensayo de prueba para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) se puede evaluar para determinar su capacidad de reducir la unión de un "compuesto de fórmula (I) marcado radiactivamente" al receptor **RUP3**. En consecuencia, la capacidad para competir con el "compuesto de fórmula (I) marcado radiactivamente" o **Ligando con marca radiactiva RUP3** para la unión al receptor **RUP3** se correlaciona directamente con su afinidad de unión del compuesto de prueba al receptor **RUP3**.

PROTOCOLO DE ENSAYO PARA DETERMINAR LA UNIÓN AL RECEPT R PARA RUP3:

A. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR RUP3

Células 293 (riñón humano, ATCC), transfectadas transitoriamente con 10 ug de receptor **RUP3** humano y 60 ul de Lipofectamina (por disco de 15 cm), se cultivaron en el disco durante 24 horas (75% de confluencia) con cambio de medio y se retiraron con 10 ml/disco de buffer Hepes–EDTA (Hepes 20 mM + EDTA 10 mM, pH 7,4). Las células luego se centrifugaron en una centrífuga Beckman Coulter durante 20 minutos, 17.000 rpm (JA–25.50 rotor). Luego se resuspendió el sedimento en Hepes 20 mM + EDTA 1 mM, pH 7,4 y se homogenizó con un homogenizador Dounce de 50 ml y se volvió a centrifugar. Luego de extraer el sobrenadante, se guardaron los sedimentos a –80°C, hasta que se usaron en el ensayo de unión. Cuando se usaron en el ensayo se descongelaron las membranas sobre hielo durante 20 minutos y luego se agregaron 10 ml de buffer de incubación (Hepes 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM, de NaCl 100 mM, pH 7,4). Luego se agitaron con fuerza las membranas para resuspender

el sedimento de membrana bruto y se homogeneizó con un homogenizador Brinkmann PT–3100 Politron durante 15 segundos en posición 6. Se determinó la concentración de proteína de membrana con el ensayo de proteínas de BRL Bradford.

B. ENSAYO DE UNIÓN

Para la unión total se agrega un volumen total de 50 ul de membranas adecuadamente diluidas (diluidas en buffer de ensayo que contiene Tris HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM; 5–50 ug de proteína) a placas de microtitulación de polipropileno de 96 cavidades seguido de la adición de 100 ul de buffer de ensayo y 50 ul de **Ligando con marca radiactiva de RUP3.** Para la unión no específica se agregan 50 ul de buffer de ensayo en lugar de 100 ul y se agregan 50 ul adicionales de **RUP3** 10 uM frío antes de agregar 50 ul de **Ligando con marca radiactiva de RUP3.** Luego se incuban las placas a temperatura ambiente durante 60–120 minutos. La reacción de unión se termina al filtrar las placas de ensayo por una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un colector Brandell de placa de 96 cavidades, seguido de lavado con Tris HCl 50 mM frío, pH 7,4 que contiene 0,9% de NaCl. Luego se sella la base de la placa de filtración, se agregan 50 ul de Optiphase Supermix a cada cavidad, se sella la parte superior de las placas, y se cuentan las placas en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. En los estudios de competencia de compuestos, en lugar de agregar 100 ul de buffer de ensayo, se agregan 100 ul de compuesto de prueba adecuadamente diluido a las cavidades adecuadas, seguido de la adición de 50 ul de **Ligando con marca radiactiva de RUP3.**

C. CÁLCULOS

Inicialmente se ensayan los compuestos de prueba a 1 y 0,1 μM y luego en un rango de concentraciones elegidas de manera tal que la dosis media cause aproximadamente el 50% de inhibición de una unión con el **Ligando con marca**

radiactiva de RUP3 (es decir, IC_{50}). La unión específica en ausencia del compuesto de prueba (B_O) es la diferencia entre la unión total (B_T) menos la unión no específica (NSB) y de modo similar, la unión específica (en presencia de compuesto de prueba) (B) es la diferencia de la unión de desplazamiento (B_D) menos la unión no específica (NSB). Se determina IC_{50} a partir de una curva de respuesta de inhibición, con gráfico de logit–log % B/B_O vs. concentración del compuesto de prueba.

K_I se calcula por la transformación de Cheng y Prustoff:

$$K_I = IC_{50}/[L]/K_D)$$

Donde [L] es la concentración de un **Radioligando de RUP3** usado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un **Radioligando de RUP3** determinado independientemente en las mismas condiciones de unión.

EJEMPLOS QUÍMICOS

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Los compuestos de la invención y su síntesis se ilustran además con los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proveen para definir mejor la invención, sin embargo, sin limitar la invención a lo particular de estos ejemplos. Los compuestos descritos en la presente, *supra* e *infra*, se denominan de acuerdo con CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1. En ciertas instancias se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes son reconocidos por los expertos en el arte.

Química: Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^{1}H RMN) en un Varian Mercury Vx–400 equipado con una sonda autocambiable de 4 núcleos y gradiente z o Bruker Avance–400 equipado con QNP (Quad Nucleus Probe) ó BBI (Broad Band Inverse) y gradiente z. Las variaciones químicas se dan en partes por millón (ppm) con la señal del solvente residual como referencia. Las abreviaturas de RMN se usan como sigue: s =

singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = amplio. Las irradiaciones con microondas se realizaron con Emyrs Synthesizer (Personal Chemistry). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía de capa fina preparativa (CCD prep) se realizó en placas de gel de sílice PK6F 60 A de 1 mm (Whatman), y la cromatografía en columna se realizó en columna con Kieselgel 60, 0,063–0, 200 mm (Merck). Se realizó evaporación al vacío en un evaporador rotativo Buchi. Celite 545 ® se usó en las filtraciones con paladio.

Espec. LCMS: 1) PC: bombas: LC–10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador del sistema HPLC: SCL–10A *VP*, Shimadzu Inc; UV–Detector: SPD–10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuestreo: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de aspersión Turbo Ion, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: bombas HPLC: LC–8A *VP*, Shimadzu Inc; controlador de sistema HPLC: SCL–10A *VP*, Shimadzu Inc. Detector de UV: SPD–10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuesteo: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de aspersión Turbo Ion, AB/MDS Sciex
Software: Masschrom 1.5.2.

Ejemplo 9:

Ejemplo 9.1: Preparación de éster terbutílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico, también denominado en la presente Compuesto A4.

Etapa 1: Preparación del éster terbutílico del ácido 4-{[(6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-metil}-piperidin-1-carboxílico.

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (194 mg, 1,31 mmol), 4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico (300 mg, 1,31 mmol) y diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,62 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) se calienta por irradiación con microondas durante 5 min a 100°C. La mezcla bruta se

concentra al vacío y se purifica por HPLC para dar el éster terbutílico del ácido 4–{[(6–cloro–pirimidin–4–il)–metil–amino]–metil}–piperidin–1–carboxílico como aceite (240 mg, 54%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,90–0,92 (m, 2H), 1,13–1,25 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,58–1,61 (m, 2H), 1,86–2,04 (m, 1H), 2,64–2,70 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,11–4,12 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), Masa exacta calculada para $C_{16}H_{25}ClN_4O_2$ 340,2, hallada 341,0 (MH^+),

Etapa 2: Preparación del éster terbutílico del ácido 4–{{[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A4).

Una mezcla de éster terbutílico del ácido of 4–[[(6–cloro–pirimidin–4–il)–metil–amino]–metil}–piperidin–1–carboxílico (240 mg, 0,71 mmol), 2–fluoro–4–metansulfonilanilina (113 mg, 0,60 mmol), acetato de paladio (1,4 mg, 0,006 mmol), di–t–butil–bifenilfosfina (2 mg, 0,0066 mmol) y t–butóxido de sodio (144 mg, 1,5 mmol) en dioxano (2 ml) se calienta en irradiación por microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla bruta se purifica por HPLC para dar el compuesto A4 como sólido. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) d 1.18–1.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.55–1.58 (m, 2H), 1.81–1.88 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.60–3.66 (m, 2H), 4.10–4.13 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}FN_5O_4S$ 493.2, hallado 494.5 (MH^+).

Usando esencialmente la misma metodología y procedimientos a los descritos en los Esquemas de reacción y Ejemplos de la presente se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales apropiados.

Ejemplo 9.2: (2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(3–fluoro–fenoxi)–piperidin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina (Compuesto A8).

Se obtiene el compuesto A8 como sólido pardo (48 mg, 52%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,25(s, 1H); 7,80(d,2H); 7,60(t, 1H); 6,71–6,69(m,3H);

6,63(d,1H); 5,52(s,1H); 4,64(m,1H); 3,95(m, 2H); 3,83(m, 2H); 3,10(s, 3H); 2,04–1,98(m, 4H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}F_2N_4O_3S$ 460.1, LCMS (ESI) m/z 461.1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.3: Éster terbutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A14).

Se obtiene el compuesto A14 como sólido blanco (13 mg, 20%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,19(s, 1H); 7,53–7,50(m,3H); 5,35(s, 1H); 4,13 (m,2H); 3,66(m,2H); 2,99(s, 3H); 2,71–2,65 (m, 2H); 1,88(sb, 1H); 1,57–1,55(m, 2H); 1,46(s, 9H); 1,24–1,18(m,2H), Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_2$ 440,2, hallado LCMS (ESI) m/z 441,2 ($M+H^+$, 100%),

Ejemplo 9.4: Éster terbutílico del ácido 4-[({6-[4-(2-metansulfonil-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A15).

Se obtiene el compuesto A15 como sólido amarillo (5 mg, 7%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,11(s, 1H); 7,30–7,21(m,4H); 5,62(s, 1H); 4,12 (m,2H); 3,62(m,2H); 3,31–3,28 (m, 2H); 3,20–3,16 (m,2H); 2,95(s, 3H); 2,90 (s,3H); 2,70–2,64 (m, 2H); 1,87(sb, 1H); 1,56–1,54(m, 2H); 1,47(s, 9H); 1,20–1,17(m,2H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{37}N_5O_4S$ 503.3, LCMS (ESI) m/z 504,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.5: Éster terbutílico del ácido 4-({[6-(4-etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A16).

Se obtiene el compuesto A16 como sólido amarillo (9 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{35}N_5O_2S$ 457,2, LCMS (ESI) m/z 458,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.6: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A17).

Se obtiene el compuesto A17 como sólido amarillo (18 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{37}N_5O_2S$ 471,3, LCMS (ESI) m/z 472,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.7: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-etilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A18)

Se obtiene el compuesto A18 como sólido blanco (4 mg, 5%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,17(s, 1H); 7,91(d,2H); 7,46 (d,2H); 5,80(s, 1H); 4,13 (sb,2H); 3,65(sb,2H); 3,07–3,01(m, 2H); 2,99(s,3H); 2,69–2,64 (m,2H); 1,88(sb, 1H); 1,58–1,55(m, 2H); 1,45(s, 9H); 1,30–1,21(m,2H); 1,14(t,3H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{36}N_6O_4S$ 504,2. LCMS (ESI) m/z 505,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.8: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-metilsulfamoil-feniamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A19).

Se obtiene el compuesto A19 como sólido blanco (3 mg, 4%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,17(s, 1H); 7,90(d,2H); 7,47 (d,2H); 5,82(s, 1H); 4,12 (sb,2H); 3,65(sb,2H); 3,16 (s, 3H); 2,99(s,3H); 2,68–2,62 (m,2H); 1,89(sb, 1H); 1,62–1,55(m, 2H); 1,45(s, 9H); 1,30–1,18(m,2H).Masa exacta calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_4S$ 490,2, LCMS (ESI) m/z 491,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.9: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-dimetilsulfamoil-feniamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A20).

Se obtiene el compuesto A20 como sólido blanco (25 mg, 33%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,19(s, 1H); 7,84 (d,2H); 7,49 (d,2H); 5,78(s, 1H); 4,14 (sb,2H); 3,67(sb,2H); 3,02 (s, 3H); 2,75(s,6H); 2,73–2,66 (m,2H); 1,89(sb, 1H); 1,59–1,56(m, 2H); 1,43(s, 9H); 1,22–1,18(m,2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{36}N_6O_4S$ 504,2, LCMS (ESI) m/z 505,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.10: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-metilsulfamoilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A21).

Se obtiene el compuesto **A21** como sólido amarillo (7 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{36}N_6O_4S$ 504,2, LCMS (ESI) m/z 505,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.11: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A22).

Se obtiene el compuesto **A22** como sólido blanco (4 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_4S$ 476,2, LCMS (ESI) m/z 477,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.12: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A23).

Se obtiene el compuesto **A23** como sólido blanco (12 mg, 17%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_8O_2$ 464,3, LCMS (ESI) m/z 465,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.13: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A24).

Se obtiene el compuesto **A24** como sólido amarillo (3 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}N_8O_2$ 478,3, LCMS (ESI) m/z 479,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.14: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A25).

Se obtiene el compuesto **A25** como sólido blanco (6 mg, 8%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{36}N_8O_2$ 492,3, LCMS (ESI) m/z 493,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.16: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A26).

Se obtiene el compuesto **A26** como sólido pardo (11 mg, 17 %). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}N_5O_4$ 441,2, hallado LCMS (ESI) m/z 442,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.17: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-metansulfonil-pyridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A27).

Se obtiene el compuesto **A27** como sólido blanquecino (3 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_4$ S 476.2, hallado LCMS (ESI) m/z 477.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.18: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3,5-dimetoxi-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A28).

Se obtiene el compuesto **A28** como sólido amarillo (13 mg, 19 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{35}N_5O_4$ 457.3, hallado LCMS (ESI) m/z 458.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.19: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-feniIamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A29).

Se obtiene el compuesto **A29** como sólido amarillo (30 mg, 40 %). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{36}N_6O_4$ 496.3, hallado LCMS (ESI) m/z 497.5 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.20: Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-feniIamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A30).

Se obtiene el compuesto **A30** como sólido blanco (12 mg, 15 %). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{40}N_6O_4$ S 544.3, hallado LCMS (ESI) m/z 545.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.21: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-pirazol-1-il-feniamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A31).

Se obtiene el compuesto **A31** como sólido blanco (6 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}N_7O_2$ 463.3, hallado LCMS (ESI) m/z 464.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.22: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A32).

Se obtiene el compuesto **A32** como sólido blanco (3 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}F_2N_5O_4$ 477.2, hallado LCMS (ESI) m/z 478.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.23: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-trifluorometansulfonil-feniamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A33).

Se obtiene el compuesto **A33** como sólido blanco (13 mg, 16%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}F_3N_5O_4S$ 529.2, hallado LCMS (ESI) m/z 530.2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.24: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(morfolino-4-sulfonil)-feniamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A34).

Se obtiene el compuesto **A34** como sólido blanco (13 mg, 16%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{38}N_6O_5S$ 546.3, hallado LCMS (ESI) m/z 547.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.25: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(piridin-2-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A35).

Se obtiene el compuesto **A35** como sólido marrón (0,4 mg, 0,5%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{34}N_6O_3$ 502.3, hallado LCMS (ESI) m/z 503.5 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.26: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-5-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A36).

Se obtiene el compuesto **A36** como sólido (11 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{32}FN_5O_4S$ 493.2, hallado 494.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.27: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A39).

Se obtiene el compuesto **A39** como sólido (6 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433.2, hallado 434.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.28: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A40).

Se obtiene el compuesto **A40** como sólido (28 mg, 43%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433.2, hallado 434.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.29: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A41).

Se obtiene el compuesto **A41** como sólido (22 mg, 34%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433.2, hallado 434.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.30: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,3-difluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A42).

Se obtiene el compuesto A42 como sólido (10 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433.2, hallado 434,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.31: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2,3,5-trifluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A43).

Se obtiene el compuesto A43 como sólido (4 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}F3N_5O_2$ 451.2, hallado 452.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.32: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A44).

Se obtiene el compuesto A44 como sólido (11 mg, 18%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}FN_5O_2$ 415,2, hallado 416,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.33: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metil-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A45).

Se obtiene el compuesto A45 como sólido (7 mg, 11%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}FN_5O_2$ 429.2, hallado 430,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.34: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-cloro-2-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A46).

Se obtiene el compuesto A46 como sólido (19 mg, 28%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}FClN_5O_2$ 449.2, hallado 450.4 ($M+H^+$).

277

Ejemplo 9.35: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,4-difluoro-feniamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A47).

Se obtiene el compuesto A47 como sólido (26 mg, 40%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433.2, hallado 434.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.36: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A48).

Se obtiene el compuesto A48 como sólido (6 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_3$ 442.2, hallado 443.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.37: Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-feniamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A51).

Se obtiene el compuesto A51 como sal del ácido trifluoroacético (37 mg, 9%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,94 (d, 6H), 1,21–1,25 (m, 2H), 1,57–1,60 (m, 2H), 1,89–1,96 (m, 2H), 2,72–2,74 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,55–3,60 (m, 2H), 3,86 (d, 2H), 4,10–4,18 (m, 2H), 5,37 (d, 1H), 7,51–7,53 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_2$ 440.2, hallado 441.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.38: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-Etilsulfamoil-2-fluoro-feniamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A58).

Se obtiene el compuesto A58 como sólido (6 mg, 8%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{35}FN_6O_4S$ 522,2, hallado LCMS (ESI) m/z 523,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.39: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-isopropilsulfamoil-feniamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A59).

280

Se obtiene el compuesto **A59** como sólido (7 mg, 9 %). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{37}$ F N_6O_4S 536.3, hallado LCMS (ESI) m/z 537.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.40: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A60).

Se obtiene el compuesto **A60** como sólido (4 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}$ F_2 N_6O_2 458.2, hallado LCMS (ESI) m/z 459,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.41: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A61).

Se obtiene el compuesto **A61** como sólido amarillo (25 mg, 32%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}$ BrF_2 N_5O_2 511,1, hallado LCMS (ESI) m/z 512,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.42: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(5-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A62).

Se obtiene el compuesto **A62** como sólido marrón (2 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459.2, hallado LCMS (ESI) m/z 460.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.43: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-metoxipirdin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A63).

Se obtiene el compuesto **A63** como sólido marrón (11 mg, 17%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428,3, hallado LCMS (ESI) m/z 429,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.44: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-dimetoxipiridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A64).

Se obtiene el compuesto A64 como sólido marrón (8 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_4$ 458.3, hallado LCMS (ESI) m/z 459.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.45: Ácido 6-{6-[(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-nicotínico (Compuesto A65).

Se obtiene el compuesto A65 como sólido pardo (2 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_6O_4$ 442.2, hallado LCMS (ESI) m/z 443.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.46: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-acetilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A66).

Se obtiene el compuesto A66 como sólido amarillo (3 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_7O_3$ 455.3, hallado LCMS (ESI) m/z 456.2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.47: Éster ter-butílico de ácido 4-({[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A67).

Se obtiene el compuesto A67 como sólido amarillo (19 mg, 31%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{29}FN_6O_2$ 416.2, hallado LCMS (ESI) m/z 417.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.48: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-etil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A68).

Se obtiene el compuesto **A68** como sólido blanco (8 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}N_6O_2$ 450.3, hallado LCMS (ESI) m/z 451.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.49: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-butiril-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A69).

Se obtiene el compuesto **A69** como sólido amarillo (9 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{37}N_5O_3$ 467.3, hallado LCMS (ESI) m/z 468.5 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.50: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A70).

Se obtiene el compuesto **A70** como sólido amarillo (4 mg, 5%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{31}BrN_6O_2$ 490.2, hallado LCMS (ESI) m/z 491.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.51: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-bromo-5-metil-pyridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A71).

Se obtiene el compuesto **A71** como sólido amarillo (17 mg, 23%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{31}BrN_6O_2$ 490.2, hallado LCMS (ESI) m/z 491.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.52: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A72).

Se obtiene el compuesto **A72** como sólido amarillo (2 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_3N_6O_2$ 466.2, hallado LCMS (ESI) m/z 467.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejempl 9.53: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A73).

Se obtiene el compuesto A73 como sólido crema (9 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}BrFN_5O_2$ 493.2, hallado LCMS (ESI) m/z 496.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.54: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-carboxi-4-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A74).

Se obtiene el compuesto A74 como sólido crema (1 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459.2, hallado LCMS (ESI) m/z 460.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.55: Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etoxicarbonil-2-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A75).

and

Ejemplo 9.56: Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carboxi-2-fluoro-feniIamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A76).

Etapa 1: Preparación del éster 9*H*-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-ciano-2-fluoro-fenil)-carbámico.

Una mezcla de 2,05 g (15,06 mmol) de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo y 2 g (23,8 mmol) de bicarbonato de sodio en 30 ml de acetonitrilo se enfría en baño de hielo y se agrega 4,4 g (17,0 mmol) de FMOC-Cl. La mezcla se deja entibiar a temperatura ambiente. Tras 16 h, la mezcla se concentra y se extrae con HCl 1M y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. La cristalización de acetato de etilo/hexano da el éster 9*H*-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-ciano-2-fluoro-fenil)-

carbámicocomo sólido blanco (2,68 g, 50%),[1]HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) d 4,21–4,24 (t, 1H), 4,50–4,54 (d, 2H), 6,99 (s br, 1H), 7,19–7,32 (m, 6H), 7,48–7,58 (m, 2H), 7,67–7,74 (m, 2H), 8,16 (s br, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{15}FN_2O_2$ 358.11, hallado 358.9 (MH^+).

Etapa 2: Preparación del éster etílico del ácido 4–amino–3–fluoro–benzoico.

Se burbujea lentamente HCl en una solución de 1,6 g (4,46 mmol) de éster 9*H*–fluoren–9–ilmetílico de ácido (4–ciano–2–fluoro–fenil)–carbámico en 300 ml EtOH. Tras 5 h se concentra la solución. El residuo se disuelve en 100 ml de THF y 100 ml de 6 M de HCl en agua. Tras agitar durante 4 h a 50°C, se concentra la mezcla. El residuo se trata con $NHEt_2$ 2M en MeOH. Tras 3h, se concentra la mezcla y el residuo se purifica por HPLC para dar éster etílico de ácido 4–amino–3–fluoro–benzoico como sólido blanco (sal TFA, 0,696 g, 42%). [1]HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,20–1,25 (t, 3H), 4,13–4,22 (q, 2H), 6,66–6,71 (m, 1H), 7,42–7,50 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_9H_{10}FNO_2$ 183,07, hallado 184,0 (MH^+).

Etapa 3: Preparación del Compuesto A75 y Compuesto A76.

El compuesto A75 se prepara de modo similar al descrito antes como sal del TFA, 13,2 mg, 11% (sólido pardo), y el Compuesto A76 también se obtiene como sal del TFA, 24,4 mg, 21% (sólido pardo).

Compuesto A75: [1]HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,79–0,84 (d, 6H), 1,10–1,19 (m, 2H), 1,28–1,32 (t, 3H), 1,56–1,59 (m, 2H), 1,79–1,94 (m, 2H), 2,62–2,81 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,38–3,51 (m, 2H), 3,74–3,76 (d, 2H), 4,04–4,07(d br, 2H), 4,26–4,32 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,67–7,83 (m, 3H), 8,18 (s, 1H); Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}FN_5O_4$ 487,26, hallado 488,2 (MH^+).

Compuesto A76: [1]HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,89–0,91 (d, 6H), 1,05–1,20 (m, 2H), 1,55–1,58 (m, 2H), 1,78–1,95 (m, 2H), 2,60–2,80 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,41–3,51 (m, 2H), 3,72–3,74 (d, 2H), 4,01–4,06 (d br, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,62–

7,66 (m, 1H), 7,76–7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459,23, hallado 460,3 (MH^+).

Ejemplo 9.57: Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A77).

El compuesto **A77** se obtiene como sólido (20 mg, 48%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19–1,24 (m, 8H), 1,61–1,64 (m, 2H), 1,90–1,96 (m, 1H), 2,68–2,74 (m, 2H), 3,01–3,04 (m, 3H), 3,45–3,55 (m, 2H), 4,10–4,30 (m, 2H), 4,89–4,92 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,36–7,45 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (t, 1H), Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_6O_2$ 426,2, hallado 427,2 (MH^+).

Ejemplo 9.58: Éster-butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A78).

El compuesto **A78** se obtiene como sal sólida del ácido trifluoroacético (30 mg, 68%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,20–1,26 (m, 2H), 1,33–1,43 (m, 2H), 1,58–1,63 (m, 4H), 1,90–1,96 (m, 1H), 2,62–2,78 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,66–3,68 (m, 2H), 4,06–4,30 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,48–7,58 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 11,9 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_2$ 440,2, hallado 441,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.59: Éster ciclopropilmetílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A79).

El compuesto **A79** se obtiene como sólido (26 mg, 45%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}FN_6O_2$ 438,2, hallado 439,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.60: Éster etílico del ácido {4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto A80).

Etapa 1: Preparación de éster etílico del ácido [4–(6–cloro–pirimidin–4–il)–piperazin–1–il]–acético.

Una mezcla de 4,6–dicloropirimidina (1 g, 6,75 mmol), 1–(etoxicarbonilmetil)piperazina (1,16 g, 6,75 mmol) y diisopropiletilamina en alcohol isopropílico (8 ml) se calienta por irradiación por microondas a 100°C durante 2 minutos. El producto bruto se purifica por cromatografía flash (hexano:acetato de etilo = 1:2) para dar el éster etílico del ácido [4–(6–cloro–pirimidin–4–il)–piperazin–1–il]–acético como aceite (1,80 g, 93%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,29 (t, 3H), 2,69 (s, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,72 (s, 4H), 4,20 (q, 2H), 6,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{17}ClN_4O_2$ 284,2, hallado 258,0 ($M+H^+$).

Etapa 2: Preparación del éster etílico del ácido {4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–piperazin–1–il}–acético (Compuesto A80).

El compuesto **A80** se prepara de modo similar al descrito antes, como sólido (290 mg, 62%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,42 (t, 3H), 2,90–2,93 (m, 4H), 3,06–3,07 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,80–3,90 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,70–7,78 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,61–8,65 (t, 1H), 9,83 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}FN_5O_4S$ 437,2, hallado 438,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.61: (2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilmetil)–piperazin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina (Compuesto A81).

El compuesto **A81** se obtiene como sólido (30 mg, 14%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_7O_3S$ 475,2, hallado 476,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.62: Éster isobutílico del ácido 4–({[6–(2,5–difluoro–4–hidroxi–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A82).

El compuesto **A82** (sal TFA, 77,9 mg, 44%) se obtiene como sólido pardo. ^{1}HRMN (DMSO, 400 MHz) δ 0,84–0,86 (d, 6H), 1,01–1,15 (m, 2H), 1,54–,1,57 (m, 2H), 1,80–1,99 (m, 2H), 2,65–2,85 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,40–3,52 (m, 2H), 3,76–3,81 (d, 2H), 3,92–4,01 (m, 3H), 5,72 (s br, 1H), 6,90–6,98 (m, 1H), 7,41–7,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,73 (s br 1H), 10,50 (s br, 1H) . Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_3$ 449,2, hallado 450,3 (MH^+).

Ejemplo 9.63: Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A83).

Una mezcla de compuesto **A76** (sal TFA, 35,2 mg, ≤0,061 mmol) y HBTU (49 mg, 0,13 mmol) en 1 ml de etilamina 2M se agita a temperatura ambiente. Tras 10 min, se continúa la agitación de la solución en microondas a 180°C. Tras 1 hora, se purifica la mezcla por HPLC para dar el compuesto **A83** como sólido blanco (sal del TFA, 9,5 mg, 26%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0.81–0,83 (d, 6H), 1,05–1,16 (m, 5H), 1,53–1,61 (m, 2H), 1,79–1,99 (m, 2H), 2,62–2,80 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,30–3,35 (q, 2H), 3,42–3,55 (m, 2H), 3,74–3,76 (d, 2H), 4,03–4,07 (d br, 2H), 5,82 (s br, 1H), 7,54–7,68 (m, 3H), 8,17 (s,1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}FN_6O_3$ 486,28, hallado 487,3 (MH^+).

Ejemplo 9.64: Éster isobutílico del ácido 4-[({6-[2-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A84).

Una mezcla de éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto **A51**, 33,5 mg, 0,060 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (430 mg, 6,19 mmol), y carbonato de potasio (870 mg, 6,29 mmol) en 1 ml de EtOH y 0,5 ml de H_2O se agita durante 20 min a 80°C. La mezcla se purifica por HPLC para dar Compuesto **A84** como sólido blanco (sal TFA, 32,2 mg, 91%). ^{1}HRMN (MeOD,

400 MHz) δ 0,83–0,86 (d, 6H), 1,10–1,17 (m, 2H), 1,57–1,60 (m, 2H), 1,88–1,99 (m, 2H), 2,63–,2,80 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,40–3,45 (m, 2H), 3,74–3,76 (d, 2H), 4,04–4,07 (d br, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,45–7,54 (m, 2H), 8,14–8,19 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}FN_7O_3$ 473,26, hallado 474,5 (MH^+).

Ejemplo 9.65: Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carbamimidoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A90).

A una solución de Compuesto **A84** (sal TFA, 22,6 mg, 0,0385 mmol) en 1 ml de ácido acético, se agrega polvo de zinc (50 mg, 0,76 mmol). Tras agitar la mezcla durante 10 min, se extrae Zn por filtrado; el filtrado se concentra, y se purifica por HPLC para dar el Compuesto **A90** como sólido blanco (8,4 mg, 38%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,80–8,83 (d, 6H), 1,05–1,17 (m, 2H), 1,55–1,61 (m, 2H), 1,80–2,01 (m, 2H), 2,61–2,81 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,40–3,47 (m, 2H), 3,69–3,71 (d, 2H), 4,04–4,07 (d br, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,54–7,67 (m, 2H), 8,07–8,12 (m, 1H), 8,22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}FN_7O_2$ 457,26, hallado 458,3 (MH^+).

Ejemplo 9.66: Éster ter-butilo del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A86).

El compuesto **A86** se obtiene como sólido (57 mg, 37%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}F_2N_5O_4S$ 511.2, hallado 512.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.67: N-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-N'-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-N'-metil-pirimidin-4,6-diamina (Compuesto A89).

El compuesto **A89** se obtiene como sólido (3 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_6O_2S$ 488.2, hallado 489.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.68: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A92).

El compuesto **A92** se obtiene como sólido (18 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}FN_5O_4S$ 465.2, hallado 466.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.69: *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 (Compuesto A93).

El compuesto **A93** se obtiene como sólido (45 mg, 38%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}FN_7O_3S$ 517.2, hallado 518.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.70: Éster isopropílico de ácido 4-({[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A97).

Una mezcla de 4-[6-(etil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,5-difluoro-benzonitrilo (sal HCl, 1,8712 g, 4,57 mmol), trietilamina (1,91 ml, 13,71 mmol), y cloroformiato de isopropilo (1M en tolueno, 9,14 ml, 9,14 mmol) en 100 ml de CH_3CN se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purifica por HPLC para dar Compuesto **A97** como sólido blanco (sal TFA, 600 mg, 23%). ^{1}HRMN (MeOD-d_4, 400 MHz) δ 1,13-1,21 (d br, 11H), 1,59-1,67 (d, 2H), 1,96 (s br, 1H), 2,7 (s br, 2H), 3,4 (s br, 2H), 3,51-3,61 (d br, 2H), 4,05-4,15 (d, 2H), 4,75-4,83 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 8,33 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_6O_2$ 458,22, hallado 459,5 (MH^+).

Ejemplo 9.71: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A99).

Una mezcla de éster ter-butílico de 4-({[6-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (61,9 mg,

0,134 mmol), diisopropiletilamina (33 µl, 0,189 mmol), y (trimetilsilil)diazometano (2M en Et_2O, 94 µl, 0,188 mmol) en 0,5 ml de CH_3CN/MeOH 9:1 se agita a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se purifica por HPLC para dar Compuesto **A99** como sólido blanco (sal del TFA, 24,3 mg, 31%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,02–1,12 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 1,50–1,60 (m, 2H), 1,81–1,90 (m, 1H), 2,59–2,70 (m, 2H), 3,33–3,52 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,98–4,05 (d br, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,78–6,80 (m, 1H), 7,05–7,20 (m, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}F_2N_5O_3$ 477,26, hallado 478,1 (MH^+).

Ejemplo 9.72: Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2,5–difluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A100).

El compuesto **A100** se obtiene como polvo blanquecino (32,5 mg, 22 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}F_2N_5O_4S$ 525.2, hallado LCMS (ESI) m/z 526.5 ($M+H^+$· 89%).

Ejemplo 9.73: Éster ter–butílico del ácido 4–({etil–[6–(2,4,5–trifluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A101).

El compuesto **A101** se obtiene como polvo blanquecino (16,3 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}F_3N_5O_2$ 465.2, hallado LCMS (ESI) m/z 466.4 ($M+H^+$· 100%).

Ejemplo 9.74: Éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–bromo–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A104).

El compuesto **A104** se obtiene como polvo blanquecino (20,1 mg, 14%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}BrF_2N_5O_2$ 525.2, hallado LCMS (ESI) m/z 528.5 ($M+H^+$· 74%).

Ejemplo 9.75: Éster metílico del ácido {1-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-acético (Compuesto A106).

El compuesto **A106** se obtiene como sólido (62 mg, 30%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}FN_4O_4S$ 422.1, hallado 423.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.76: Éster etílico del ácido 3-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propiónico (Compuesto A107).

El compuesto **A107** se obtiene como sólido (50 mg, 23%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}FN_5O_4S$ 451.2, hallado 452.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.77: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isobutil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A108).

El compuesto **A108** se obtiene como sólido (35 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{31}FN_4O_2S$ 482,2, hallado 483,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.78: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A109).

El compuesto **A109** se obtiene como sólido (44 mg, 19%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}FN_4O_2S$ 468.2, hallado 469.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.79: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-{4-[2-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina (Compuesto A116).

El compuesto **A116** se obtiene como sólido (160 mg, 100%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_7O_3S$ 489.2, hallado 490.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.80: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A117).

El compuesto **A117** se obtiene como sólido (180 mg, 70%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,36 (d, 6H), 1,95–2,08 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 4,50 (sept, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,86–6,88 (m, 1H), 7,46–7,48 (m, 1H), 7,59–7,63 (m,

1H), 7,80–7,82 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 11,6 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}FN_5O_4S$ 501,2, hallado 502,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.81: Éster ter–butílico del ácido 4–{[[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–isopropil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A122).

El compuesto **A122** se obtiene como sólido (33 mg, 32%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{38}FN_5O_4S$ 521,2, hallado 522,5 (MH^+).

Ejemplo 9.82: Éster ter–butílico del ácido 4–{[[6–(4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A5).

(6–cloro–pirimidin–4–il)–(4–metansulfonil–fenil)–amina (57 mg, 0,2mmol), éster ter–butílicos de ácido 4–metilaminometil–piperidin–1–carboxílico (0,2mmol, 1,.0eq) y K_2CO_3 (0,4mmol, 2eq) se disuelven en DMF (3ml) y luego se agita a 120ºC durante 24 hours. El producto bruto se purifica por HPLC para dar el Compuesto **A5** como sólido blanco (48 mg, 51%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,79(sb, NH); 8,30(s,1H); 7,84(d, 2H); 7,80 (d,2H); 5,95(s,1H); 3,94(m, 2H); 3,42(m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,03(s, 3H); 2,61(m, 2H); 1,95–1,87(m,1H); 1,57–1,54(m,2H); 1,39(s, 9H); 1,15–1,03(m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_4S$ 475,2, LCMS (ESI) m/z 476,2 ($M+H^+$, 100%).

Usando esencialmente la misma metodología y los procedimientos descritos en los presentes Esquemas de reacción y Ejemplos se preparan los siguientes compuestos a partir de los materiales adecuados:

Ejemplo 9.83: Éster ter–butílico del ácido 4–{[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–piperidin–1–carboxílico (Compuesto A3).

El compuesto **A3** se obtiene como sólido (6 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}FN_5O_4S$ 479.2, hallado 480.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.84: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A9).

El compuesto **A9** se obtiene como sólido amarillo (7 mg, 8%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_2$ 426.3, LCMS (ESI) m/z 427.2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.85: Éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-3-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A10).

El compuesto **A10** se obtiene como sólido amarillo (13 mg, 15%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_2$ 426.3, LCMS (ESI) m/z 427.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.86: Éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A11).

El compuesto **A11** se obtiene como sólido amarillo (5 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_2$ 412.3, LCMS (ESI) m/z 413.4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.87: Éster isobutílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A49).

El compuesto **A49** se obtiene como sólido (24 mg, 55%). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{39}FN_6O_4S$ 562.2, hallado 563.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.88: Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-fluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A52).

El compuesto **A52** se obtiene como sólido (1 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{34}FN_5O_3$ 459.2, hallado 460.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.89: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A53).

El compuesto **A53** se obtiene como sólido (12 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}FN_4O_3$ 416.2, hallado 417.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.90: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A54).

El compuesto **A54** se obtiene como sólido (6 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}F_2N_4O_3$ 434.2, hallado 435.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.91: Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-cloro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A55).

El compuesto **A55** se obtiene como sólido (5 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{34}ClN_5O_3$ 475.2, hallado 476.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.92: Éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A56).

El compuesto **A56** se obtiene como sólido (16 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}ClN_4O_3$ 432.2, hallado 433.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9.93: Éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(4-fluoro-fenoxi)-propilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A57).

El compuesto **A57** se obtiene como sólido (12 mg, 17%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{36}FN_5O_3$ 473.2, hallado 474.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 10:

Ejemplo 10.1: Preparación del éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, también denominado en la presente Compuesto B1.

Etapa 1: Preparación del éster ter–butílico del ácido 4–(6–cloro–pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico.

Se disuelven el éster ter–butílico del ácido 4–hidroxi–piperidin–1–carboxílico (46mmol, 1,3eq) y NaH (92mmol, 2eq, 60% en aceite mineral) en THF (30ml) bajo N_2 y se agita a 60°C durante 40 minutos, luego se agrega 4,6–dicloropirimidina (5,237g, 35,4mmol) a la solución gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otros 20 minutos. La reacción se atempera con agua, se extrae con acetato de etilo, y se concentra al vacío, y se purifica por columna flash (Hexano:acetato de etilo = 2:1, Rf=0,48) para dar el éster ter–butílico del ácido 4–(6–cloro–pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico como aceite amarillo (3,236 g, 29%). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{20}ClN_3O_3$ 313,1, hallado 314,2 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de 2–fluoro–4–(metansulfonil)anilina.

A una solución de 2–fluoro–4–yodoanilina (206,8 g, 872,3 mmol) en DMSO (1,1 l), se agrega por adición secuencial complejo de trifluorometansulfonato de cobre (II)–benceno (30,74 g, 61,1 mmol), metanosulfinato de sodio (106,9 g, 1,047 mol), y *N,N'*–dimetiletilendiamina (13,2 ml, 122 mmol). Luego se coloca el vaso de reacción en un baño de aceite precalentado a 120°C y se agita durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente se diluye la reacción con agua y se extrae repetidas veces con EtOAc. El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera (5X), se seca sobre $MgSO_4$, y se extrae el solvente. El sólido púrpura obtenido se enjuaga con éter diisopropílico, luego se seca hasta peso constante en estufa de vacío a temperatura ambiente durante la noche para

obtener un sólido púrpura opaco 151,5 g, 92% de rendimiento: ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 7,48 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 7,41 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 6,87 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 6,19 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); MS m/z 190,3 (M^+).

Etapa 3: Preparación del éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B1).

Una mezcla de éster ter–butílico del ácido 4–(6–cloro–pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico (3,23 g, 10,3 mmol), 2–fluoro–4–metansulfonilanilina (1,95 g, 10,3 mmol), acetato de paladio (115 mg, 0,515 mmol), dibutilbifenilfosfina (184 mg, 0,618 mmol) y t–butóxido de sodio (2,47 g, 25,75 mmol) en dioxano (20 ml) se calienta por reflujo durante 2 horas bajo gas nitrógeno. La mezcla bruta se atemperó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentra al vacío. El producto bruto se purificó por columna flash (hexanos: acetato de etilo = 1:1) para dar el Compuesto B1 como sólido (1,69 g, 35%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,63–1,80 (m, 2H), 1,97–2,06 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,25–3,31 (m, 2H), 3,70–3,78 (m, 2H), 5,27–5,33 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,52–7,57 (m, 1H), 7,70–7,77 (m, 2H), 8,51 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_5S$ 466,2, hallado 467,2 (MH^+).

Usando esencialmente la misma metodología y procedimientos como los descritos en los Esquemas de reacción y Ejemplos de la presente, se preparan los siguientes compuestos a partir de los materiales adecuados.

Ejemplo 10.2: (2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[1–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilmetil)–piperidin–4–iloxi]–pirimidin–4–il}–amina (Compuesto B2).

El compuesto B2 se obtiene como sólido (253 mg, 93%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_6O_4S$ 490.2, hallado 491.2 ($M+H^+$).

297

Ejemplo 10.3: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–4–metanosulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B13).

El compuesto **B13** se obtiene como sólido amarillo (2,3 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}F_2N_4O_5S$ 484.2, hallado LCMS (ESI) m/z 485.2 ($M+H^+$·86%).

Ejemplo 10.4: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,4,5–trifluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B14).

El compuesto **B14** se obtiene como polvo amarillo (6 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}F_3N_4O_3$ 424.2, hallado LCMS (ESI) m/z 425.3 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.5: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–bromo–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B15).

El compuesto **B15** se obtiene como polvo amarillo (1 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}BrF_2N_4O_3$ 484.1, hallado LCMS (ESI) m/z 501.5 ($M+H^+$·78%).

Ejemplo 10.6: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–cloro–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B20).

El compuesto **B20** se obtiene como polvo pardo (10,3 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$ 405.2, hallado LCMS (ESI) m/z 406.2 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.7: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–etilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B27).

El compuesto **B27** se obtiene como polvo blanco (1 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}FN_4O_3S$ 430.2, hallado LCMS (ESI) m/z 431.2 ($M+H^+$·76%).

Ejemplo 10.8: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–isopropilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B28).

El compuesto **B28** se obtiene como aceite (1,4 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_3S$ 484.1, hallado LCMS (ESI) m/z 445.6 ($M+H^+$·80%).

Ejemplo 10.9: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(5–cloro–3–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B30).

El compuesto **B30** se obtiene como polvo blanquecino (9 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{28}ClN_5O_3$ 419.2, hallado LCMS (ESI) m/z 420.6 ($M+H^+$·80%).

Ejemplo 10.10: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–acetilamino–4–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B31).

El compuesto **B31** se obtiene como polvo pardo (2,3 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_6O_4$ 442.2, hallado LCMS (ESI) m/z 443 ($M+H^+$·41%).

Ejemplo 10.11: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(5–fluoro–4–metil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B32).

El compuesto **B32** se obtiene como polvo color durazno (15,4 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{28}FN_5O_3$ 403.2, hallado LCMS (ESI) m/z 404.3 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.12: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–5–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B33).

El compuesto **B33** se obtiene como polvo blanquecino (10,7 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_4$ 415.2, hallado LCMS (ESI) m/z 416.3 ($M+H^+$·92%).

Ejemplo 10.13: Éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–2–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B34).

247

El compuesto **B34** se obtiene como polvo blanquecino (2 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_4$ 415.2, hallado LCMS (ESI) m/z 416.3 ($M+H^+$·94%).

Ejemplo 10.14: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B35).

El compuesto **B35** se obtiene como polvo pardo (12,7 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{28}FN_5O_3$ 403.2, hallado LCMS (ESI) m/z 404.3 ($M+H^+$·92%).

Ejemplo 10.15: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B36).

El compuesto **B36** se obtiene como polvo amarillo (11,5 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{28}ClN_5O_3$ 419.2, hallado LCMS (ESI) m/z 420.5 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.16: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B37).

El compuesto **B37** se obtiene como polvo blanquecino (8,2 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385.2, hallado LCMS (ESI) m/z 386.2 ($M+H^+$·97%).

Ejemplo 10.17: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B38).

El compuesto **B38** se obtiene como polvo blanquecino (7 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385.2, hallado LCMS (ESI) m/z 386.2 ($M+H^+$·99%).

300

Ejemplo 10.18: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-pyridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B39).

El compuesto **B39** se obtiene como polvo amarillo (3,7 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419.2, hallado LCMS (ESI) m/z 420.5 ($M+H^+$·95%).

Ejemplo 10.19: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B40).

El compuesto **B40** se obtiene como polvo pardo (13,8 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389.2, hallado LCMS (ESI) m/z 390.2 ($M+H^+$·91%).

Ejemplo 10.20: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B41).

El compuesto **B41** se obtiene como polvo blanquecino (7,8 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419.2, hallado LCMS (ESI) m/z 420.5 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.21: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B42).

El compuesto **B42** se obtiene como polvo dorado (17,4 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401.2, hallado LCMS (ESI) m/z 402.2 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.22: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B43).

El compuesto **B43** se obtiene como polvo color durazno (16,2 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389.2, hallado LCMS (ESI) m/z 390.4 ($M+H^+$·96%).

Ejemplo 10.23: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B44).

El compuesto **B44** se obtiene como polvo marrón (9,6 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389.2, hallado LCMS (ESI) m/z 390.1 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.24: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B45).

El compuesto **B45** se obtiene como polvo dorado (13,3 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419.2, hallado LCMS (ESI) m/z 420.6 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.25: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B46).

El compuesto **B46** se obtiene como polvo blanquecino (13,1 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385.2, hallado LCMS (ESI) m/z 386.1 ($M+H^+$·88%).

Ejemplo 10.26: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B47).

El compuesto **B47** se obtiene como polvo beige (14,1 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401.2, hallado LCMS (ESI) m/z 402.1 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.27: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B48).

El compuesto **B48** se obtiene como polvo marrón claro (16 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}F_2N_4O_3$ 406.2, hallado LCMS (ESI) m/z 407.3 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.28: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B49).

El compuesto **B49** se obtiene como polvo marfil (18,3 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}ClFN_4O_3$ 422.2, hallado LCMS (ESI) m/z 423.1 ($M+H^+$ 99%).

Ejemplo 10.29: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B50).

El compuesto **B50** se obtiene como sólido amarillo (282,4 mg, 18 %). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$ 392.2, hallado LCMS (ESI) m/z 393.5 ($M+H^+$ 98%).

Ejemplo 10.30: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B51).

El compuesto **B51** se obtiene como polvo amarillo (7,1 mg, 10 %). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_5O_4$ 387.2, hallado LCMS (ESI) m/z 388.2 ($M+H^+$ 93%).

Ejemplo 10.31: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-3-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B52).

El compuesto **B53** se obtiene como polvo amarillo (6,3 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_4$ 411.2, hallado LCMS (ESI) m/z 412.1 ($M+H^+$ 80%).

Ejemplo 10.32: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B53).

El compuesto **B53** se obtiene como polvo blanquecino (1,5 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}FN_4O_4$ 390.2, hallado LCMS (ESI) m/z 391.2 ($M+H^+$ 98%).

Ejemplo 10.33: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-etoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B54).

El compuesto **B54** se obtiene como polvo blanquecino (3,1 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401.2, hallado LCMS (ESI) m/z 402.3 ($M+H^+$·96%).

Ejemplo 10.34: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-isopropoxi-feniliamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B55).

El compuesto **B55** se obtiene como polvo marrón (18,9 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}F_2N_4O_4$ 450.2, hallado LCMS (ESI) m/z 451.3 ($M+H^+$·87%).

Ejemplo 10.35: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-[6-(5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto B56).

El compuesto **B56** se obtiene como sólido (18 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}FN_5O_4S$ 501.2, hallado 502.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.36: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-feniliamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B61).

Etapa 1: Preparación del éster bencílico del ácido (2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-carbámico.

Una mezcla de 4-amino-2,5-difluorofenol (2,1 g, 14,5 mmol) y bicarbonato de sodio (1,33 g, 15,9 mmol) en 20 ml de acetonitrilo se enfría en un baño de hielo. Se agrega carbonato de bencilo (2,3 ml, 15,9 mmol) y la mezcla se deja entibiar a temperatura ambiente. Tras 3h, se concentra la mezcla y el residuo se extrae con CH_2Cl_2 y solución de HCl 1M. La fase orgánica obtenida se extrae con 2M de NaOH. La capa de H_2O se acidifica con HCl concentrado y se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra, y se concentra para dar el éster bencílico del ácido (2,5-difluoro-4-hidroxi-fenil)-carbámico como sólido

rojizo (3,84 g, 95%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,16 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,73–6,79 (m, 2H), 7,33–7,42 (m, 5H), 7,92 (s br, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{11}F_2NO_3$ 279,07, hallado 280,0 (MH^+).

Etapa 2: Preparación del éster bencílico del ácido (2,5–difluoro–4–propoxi–fenil)–carbámico.

Una mezcla de éster bencílico del ácido (2,5–difluoro–4–hidroxi–fenil)–carbámico (743 mg, 2,66 mmol), carbonato de potasio (703 mg, 5,72 mmol), y 1–yodopropano (556 µl, 5,72 mmol) se agita a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentra y el residuo se extrae CH_2Cl_2 y solución 1M de NaOH. Las fases orgánicas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para dar el éster bencílico del ácido (2,5–difluoro–4–propoxi–fenil)–carbámico como un compuesto rojizo (846 mg, 99%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19–1,23 (t, 3H), 1,95–2,04 (tq, 2H), 4,08–4,11 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,87–6,92 (m, 2H), 7,51–7,59 (m, 5H), 8,05 (s br, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{17}F_2NO_3$ 321,12, hallado 322,1 (MH^+), 643,7 ($2MH^+$).

Etapa 3: Preparación de 2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamina.

A una solución del éster bencílico del ácido (2,5–difluoro–4–propoxi–fenil)–carbámico (2,50 g, 7,81 mmol) en 100 ml de metanol al 10% se agrega paladio sobre carbón (50% agua) y se burbujea hidrógeno a través de la mezcla durante 1 min. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente. Tras 4 horas se elimna el Pd/C por filtración y se lava con MeOH. Se agrega 5 ml de HCl 4M en dioxano al filtrado, y se concentra para dar 2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamina como sólido rojizo (1,65g, 94%). Masa exacta calculada para $C_9H_{11}F_2NO$ 187.08, hallado 188.2 (MH^+).

Etapa 4: Preparación del éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B61).

303

Se prepara compuesto **B61** de modo similar al descrito en la presente con éster isopropílico del ácido 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina para dar un sólido pardo (sal del TFA, 280 mg, 30%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,83-,0,88 (t, 3H), 1,00-1,04 (d, 6H), .1,45-1,66 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 2H), 8,09-3,20 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,78-3,81 (t, 2H), 4,62-4,70 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 8,06 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}F_2N_4O_4$ 450,21, hallado 451,3 (MH^+).

Ejemplo 10.37: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B66).

El compuesto **B66** se obtiene como sólido (15 mg, 16%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428.2, hallado 429.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.38: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B67).

El compuesto **B67** se obtiene como sólido. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371.2, hallado 372.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.39: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B68).

El compuesto **B68** se obtiene como sólido (7 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428.2, hallado 429.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.40: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B69).

El compuesto **B69** se obtiene como sólido (40 mg, 55%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{31}N_5O_4$ 429.2, hallado 430.2 ($M+H^+$).

306

Ejemplo 10.41: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B71).

El compuesto B71 se obtiene como porvo marrón (216,2 mg, 43%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}FIN_4O_3$ 500.1, hallado LCMS (ESI) m/z 501.1 ($M+H^+$·90%).

Ejemplo 10.42: 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 (Compuesto B72).

El compuesto B72 se obtiene como polvo blanco (0,5 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428.3, hallado LCMS (ESI) m/z 429.3 ($M+H^+$·58%).

Ejemplo 10.43: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B73).

El compuesto B73 se obtiene como polvo blanquecino (0,4 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{24}N_6O_3$ 360.2, hallado LCMS (ESI) m/z 360.9 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.44: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B74).

El compuesto B74 se obtiene como polvo blanquecino (6,5 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_6O_3$ 422.2, hallado LCMS (ESI) m/z 423.1 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.45: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B75).

El compuesto B75 se obtiene como polvo amarillo (1,9 mg, 5%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{30}N_6O_3$ 402.2, hallado LCMS (ESI) m/z 403.1 ($M+H^+$·92%).

305

Ejemplo 10.46: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B76).

El compuesto B76 se obtiene como polvo blanquecino (2,8 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}N_6O_3$ 436.2, hallado LCMS (ESI) m/z 437.3 ($M+H^+$ 97%).

Ejemplo 10.47: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B77).

El compuesto B77 se obtiene como polvo blanco (4 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401.2, hallado LCMS (ESI) m/z 402.1 ($M+H^+$ 100%).

Ejemplo 10.48: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B78).

El compuesto B78 se obtiene como polvo blanquecino (1,2 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371.2, hallado LCMS (ESI) m/z 372.3 ($M+H^+$ 79%).

Ejemplo 10.49: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-acetilamino-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B79).

El compuesto B79 se obtiene como polvo blanquecino (1.2 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}N_5O_4$ 427.2, hallado LCMS (ESI) m/z 428.1 ($M+H^+$ 98%).

Ejemplo 10.50: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B80).

El compuesto B80 se obtiene como polvo blanquecino (7.2 mg, 20%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}ClFN_4O_3$ 408.1, hallado LCMS (ESI) m/z 409.3 ($M+H^+$ 96%).

308

Ejemplo 10.51: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B81).

El compuesto **B81** se obtiene como polvo blanquecino (1.5 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416.2, hallado LCMS (ESI) m/z 417.4 ($M+H^+$,100%).

Ejemplo 10.52: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-etil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B82).

El compuesto **B82** se obtiene como polvo blanquecino (3,7 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385.2, hallado LCMS (ESI) m/z 386.1 ($M+H^+$,78%).

Ejemplo 10.53: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B83).

El compuesto **B83** se obtiene como polvo blanquecino (4,9 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371.2, hallado LCMS (ESI) m/z 372.3 ($M+H^+$,88%).

Ejemplo 10.54: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B84).

El compuesto **B84** se obtiene como polvo amarillo (2,6 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}N_5O_3$ 421.2, hallado LCMS (ESI) m/z 422.1 ($M+H^+$,100%).

Ejemplo 10.55: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metilsulfanil-benzotiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B85).

El compuesto **B85** se obtiene como polvo blanco (0,4 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_3S_2$ 459.1, hallado LCMS (ESI) m/z 460.3 ($M+H^+$,85%).

307

Ejemplo 10.56: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B86).

El compuesto **B86** se obtiene como polvo púrpura (3 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_6O_4$ 442.2, hallado LCMS (ESI) m/z 443.4 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.57: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bencenosulfonil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B87).

El compuesto **B87** se obtiene como polvo blanquecino (3,9 mg, 8%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_5S_2$ 502.1, hallado LCMS (ESI) m/z 503.3 ($M+H^+$·98%).

Ejemplo 10.58: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B88).

El compuesto **B88** se obtiene como polvo púrpura (1 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}N_5O_3$ 439.3, hallado LCMS (ESI) m/z 440.4 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.59: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B89).

El compuesto **B89** se obtiene como polvo beige (6,3 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}F_3N_4O_4$ 440.2, hallado LCMS (ESI) m/z 441.2 ($M+H^+$·80%).

Ejemplo 10.60: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B90).

El compuesto **B90** se obtiene como polvo amarillo (0,5 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}N_4O_4$ 424.2, hallado LCMS (ESI) m/z 425.1 ($M+H^+$·89%).

310

Ejemplo 10.61: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B91).

El compuesto **B91** se obtiene como polvo amarillo (0,5 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_7O_3$ 411.2, hallado LCMS (ESI) m/z 412.3 ($M+H^+$·78%).

Ejemplo 10.62: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B92).

El compuesto **B92** se obtiene como polvo blanco (1,3 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}N_6O_3$ 382.2, hallado LCMS (ESI) m/z 383.3 ($M+H^+$·88%).

Ejemplo 10.63: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B93).

El compuesto **B93** se obtiene como sólido pardo (sal del TFA, 286,5 mg, 29%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,22–125 (d, 7H), 1,66–1,76 (m, 2H), 1,92–2,01 (m, 2H), 3,27–3,35 (m, 2H), 3,74–3,83 (m, 2H), 4,88–4,95 (m, 1H), 5,25–5,32 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 7,3–7,35 (m, 1H), 7,955–8,01 (m, 1H), 8,4 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{21}BrF_2N_4O_3$ 470,08, hallado 471,0 (MH^+).

Ejemplo 10.64: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B94).

El compuesto **B94** se obtiene como polvo blanco (2,3 mg, 5%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3$ 425.2, hallado LCMS (ESI) m/z 426 ($M+H^+$·75%).

Ejemplo 10.65: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B95).

El compuesto **B95** se obtiene como polvo blanco (0,4 mg, 1%). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{24}N_6O_3$ 360.2, hallado LCMS (ESI) m/z 360.9 ($M+H^+$·84%).

Ejemplo 10.66: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B96).

El compuesto **B96** se obtiene como polvo marrón (1,7 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{26}N_6O_3$ 386.2, hallado LCMS (ESI) m/z 387.3 ($M+H^+$·66%).

Ejemplo 10.67: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B97).

El compuesto **B97** se obtiene como sólido (28 mg, 36%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385.2, hallado 386.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.68: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B98).

El compuesto **B98** se obtiene como sólido (20 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_3$ 395.2, hallado 396.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.69: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metoxi-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B99).

El compuesto **B99** se obtiene como sólido (24 mg, 30%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_4O_4$ 400.2, hallado 401.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.70: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B100).

El compuesto **B100** se obtiene como sólido (20 mg, 24%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416.2, hallado 417.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 10.71: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-carbamoil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B102).

310

El compuesto **B102** se obtiene como polvo blanquecino (2,9 mg, 5%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}N_6O_4$ 400.2, hallado LCMS (ESI) m/z 401.3 ($M+H^+$·68%).

Ejemplo 10.72: Éster isopropílico del ácido 4-[6-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B103).

El compuesto **B103** se obtiene como polvo amarillo pálido (4,9 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}F_2N_5O_3S$ 475.2, hallado LCMS (ESI) m/z 476.2 ($M+H^+$·66%).

Ejemplo 10.73: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B104).

El compuesto **B104** se obtiene como polvo amarillo pálido (0,5 mg, 0.8%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_6O_4$ 438.2, hallado LCMS (ESI) m/z 439.4 ($M+H^+$·98%).

Ejemplo 10.74: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B105).

El compuesto **B105** se obtiene como polvo amarillo pálido (5,4 mg, 9%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 423.2, hallado LCMS (ESI) m/z 424.3 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.75: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B106).

El compuesto **B106** se obtiene como polvo blanquecino (4,8 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3$ 425.2, hallado LCMS (ESI) m/z 426.4 ($M+H^+$·44%).

313

Ejemplo 10.76: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-cloro-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B107).

El compuesto **B107** se obtiene como polvo marrón (32,6 mg, 46%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}ClF_3N_4O_4$ 474.1, hallado LCMS (ESI) m/z 475.3 ($M+H^+$,93%).

Ejemplo 10.77: Éster isopropílico del ácido 4-{6-[(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B108).

El compuesto **B107** se obtiene como polvo blanquecino (1,6 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}N_5O_3S$ 453.2, hallado LCMS (ESI) m/z 451.4 ($M+H^+$,71%).

Ejemplo 10.78: Éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B109).

El compuesto **B109** se obtiene como polvo marrón (1,1 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}ClN_6O_3$ 456.2, hallado LCMS (ESI) m/z 457.1 ($M+H^+$,77%).

Ejemplo 10.79: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(1-oxo-indan-5-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B110).

El compuesto **B110** se obtiene como polvo marrón (3,6 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 410.2, hallado LCMS (ESI) m/z 411.0 ($M+H^+$, 42%).

Ejemplo 10.80: Éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B111).

El compuesto **B111** se obtiene como polvo blanquecino (0,6 mg, 0.9%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}N_6O_3$.440.3, hallado LCMS (ESI) m/z 440.4 ($M+H^+$·100%).

Ejemplo 10.81: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B112).

El compuesto **B112** se obtiene como polvo amarillo (3,4 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401.2, hallado LCMS (ESI) m/z 402.1 ($M+H^+$·99%).

Ejemplo 10.82: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B113).

El compuesto **B113** se obtiene como polvo blanco (6,6 mg, 10%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}BrN_5O_3$ 449.1, hallado LCMS (ESI) m/z 452.2 ($M+H^+$·94%).

Ejemplo 10.83: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B114).

El compuesto **B114** se obtiene como polvo beige (7,9 mg, 13%). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$ 405.2, hallado LCMS (ESI) m/z 406.2 ($M+H^+$·98%).

Ejemplo 10.84: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-etinil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B115).

El compuesto **B115** se obtiene como polvo marrón (2,3 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_3$ 380.2, hallado LCMS (ESI) m/z 381.2 ($M+H^+$·56%).

313

Ejemplo 10.85: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B116).

El compuesto **B116** se obtiene como polvo beige (16,6 mg, 21%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}BrF_3N_4O_4$. 516.1, hallado LCMS (ESI) m/z 519.2 ($M+H^+$,91%).

Ejemplo 10.86: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B117).

El compuesto **B116** se obtiene como polvo blanquecino (0,7 mg, 0.8%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}IN_4O_3$ 496.1, hallado LCMS (ESI) m/z 497.3 ($M+H^+$,98%).

Ejemplo 10.87: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-5-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B118).

El compuesto **B118** se obtiene como polvo blanquecino (10,6 mg, 18%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}FN_4O_3$ 388.2, hallado LCMS (ESI) m/z 389.4 ($M+H^+$, 95%).

Ejemplo 10.88: Éster isopropílico del ácido 4-(6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B119).

El compuesto **B119** se obtiene como polvo blanquecino (2,5 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_6O_4S$.470.2, hallado LCMS (ESI) m/z 473.3 ($M+H^+$, 52%).

Ejemplo 10.89: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B120).

El compuesto **B120** se obtiene como polvo blanco (3,1 mg, 6%). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{25}N_5O_4$.375.2, hallado LCMS (ESI) m/z 376.1 ($M+H^+$, 100%).

316

Ejemplo 10.90: Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B121).

El compuesto **B121** se obtiene como sólido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,28 (bs, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,23 (d, 6H), 1,02 (t, 3H). LRMS calculated for $C_{23}H_{29}F_2N_3O_4$: 449,21. Hallado: 450,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10.91: (2,5-difluoro-4-propoxi-fenil)-{6-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto B133).

El compuesto **B133** se obtiene como sólido pardo. (sal HCl, 65,9 mg, 18%).^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,84–0,88 (t, 3H), 1,05–1,07 (d, 6H), 1,60–1,76 (m, 4H), 1,92–2,01 (m, 2H), 2,63–2,68 (m, 1H), 3,42–3,47 (m, 2H), 3,61–3,65 (m, 2H), 3,83–3,86 (t, 2H), 5,03–5,08 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,92–6,97 (m, 1H), 7,16–7,21 (m, 1H), 8,32 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_6O_3$ 474,22, hallado 475,4 (MH^+).

Ejemplo 10.92: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B122).

Una mezcla de éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (sal TFA, 51,2 mg, 0,087 mmol), yoduro de cobre (17,6 mg, 0,092 mmol), carbonato de potasio (37,3 mg, 0,269 mmol), propilamina (57,4 µl, 0,698 mmol), y L-prolina (21,2 mg, 0,184 mmol) en 1,5 ml DMSO se calienta en microondas durante 9 horas a 80°C. La mezcla se purifica por HPLC para dar el compuesto **B122** como sólido pardo (sal TFA, 13 mg, 26%). ^{1}HRMN (MeOD-d_4, 400 MHz) δ 0,85–0,91 (m, 3H), 1,09–1,14 (d, 6H), 1,51–1,60 (m, 2H), 1,61–1,71 (m, 2H), 1,85–1,95 (m, 2H), 3,02–3,08 (m,

2H), 3,25–3,35 (m, 2H), 3,55–3,65 (m, 2H), 4,70–4,80 (m, 1H), 5,04–5,12 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,63–6,71 (m, 1H), 7,16–7,24 (m, 1H), 8,36 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_3$ 449,22, hallado 450,3 (MH^+).

Ejemplo 10.93: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B123).

El compuesto **B123** se obtiene como sólido pardo (sal TFA, 9,8 mg, 12%). ^{1}HRMN (MeOD-d_4, 400 MHz) δ 1,00–1,05 (d, 6H), 1,53–1,63 (m, 2H), 1,76–1,87 (m, 2H), 2,88–2,94 (m, 4H), 3,17–3,27 (m, 2H), 3,46–3,55 (m, 2H), 3,59–3,65 (m, 4H), 4,6–4,7 (m, 1H), 4,93–5,00 (m, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,75–6,83 (m, 1H), 7,15–7,23 (m, 1H), 8,30 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}F_2N_5O_4$ 477,22, hallado 478,4 (MH^+).

Ejemplo 10.94: Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B136).

El compuesto **B136** se obtiene como sólido blanco (sal HCl, 48,8 mg, 22%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,05–1,10 (d, 6H), 1,49–1,70 (m, 3H), 1,78–1,98 (m, 5H), 3,02–,3,11 (m, 1H), 3,22–3,31 (m, 2H), 3,54–3,69 (m, 4H), 3,71–3,78 (m, 1H), 3,92–3,98 (m, 1H), 4,64–4,70 (s, 1H), 5,03–5,11 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,64–6,69 (m, 1H), 7,04–7,09 (m, 1H), 8,32 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4$ 491,23, hallado 492,4 (MH^+).

Ejemplo 10.95: Éster isopropílico del ácido 4-(6-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B135).

El compuesto **B135** se obtiene como sólido blanco (sal HCl, 44,5 mg, 21%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,14–1,16 (d, 6H), 1,63–1,72 (m, 2H), 1,88–1,98 (m, 2H), 3,26–3,38 (m, 7H), 3,47–3,51 (m, 2H), 3,60–3,68 (m, 2H), 4,64–4,70

316

(s, 1H), 5,10–5,06 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,68–6,73 (m, 1H), 7,13–7,17 (m, 1H), 8,44 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}F_2N_5O_4$ 465,22, hallado 466,4 (MH^+).

Ejemplo 10.96: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-butilamino-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B137).

El compuesto **B137** se obtiene como sólido blanco (sal HCl, 70,1 mg, 33%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,10–1,14 (t, 3H), 1,38–1,40 (d, 6H), 1,54–1,62 (m, 2H), 1,75–1,83 (m, 2H), 1,91–1,95 (m, 2H), 2,14–2,18 (m, 2H), 3,34–3,37 (m, 2H), 3,5–3,61 (m, 2H), 3,85–3,91 (m, 2H), 4,64–4,70 (s, 1H), 5,32–5,38 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,90–6,95 (m, 1H), 7,43–7,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}F_2N_5O_4$ 463,24, hallado 464,5 (MH^+).

Ejemplo 10.97: Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B138).

El compuesto **B138** se obtiene como sólido blanco (sal HCl, 100 mg, 45%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,77–0,78 (d, 6H), 1,04–,106 (d, 6H), 1,34–1,40 (m, 2H), 1,48–1,81 (m, 3H), 1,79–1,88 (m, 2H), 3,02–3,10 (m, 2H), 3,18–3,25 (m, 2H), 3,50–3,57 (m, 2H), 4,64–4,70 (m, 1H), 4,95–5,02 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,61–6,66 (m, 1H), 7,14–7,18 (m, 1H), 8,29 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}F_2N_5O_3$ 477,26, hallado 478,5 (MH^+).

Ejemplo 10.98: Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B145).

El compuesto **B145** se obtiene como sólido (4 mg, 4%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_5$ 492.2, hallado 493.6 (MH^+).

319

317

Los siguientes compuestos se prepararon usando los métodos generales que se describen en el Ejemplo 10.1.

Ejemplo 10.99: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B16).

El compuesto **B16** se obtiene como sólido amarillo (16 mg, 27 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_3$ 402.2, hallado LCMS (ESI) m/z 403.2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.100: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-hidroxi-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B17).

El compuesto **B17** se obtiene como sólido amarillo (11 mg, 18 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416.2, hallado LCMS (ESI) m/z 417.1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.101: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B18).

El compuesto **B18** se obtiene como sólido amarillo (7 mg, 12 %). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}N_6O_3$ 396.2, hallado LCMS (ESI) m/z 397.1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.102: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B19).

El compuesto **B19** se obtiene como sólido amarillo (19 mg, 30 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}ClN_5O_3$ 429.2, hallado LCMS (ESI) m/z 430.2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.103: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B21).

El compuesto **B21** se obtiene como sólido marrón (12 mg, 19 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_4$ 418.2, hallado LCMS (ESI) m/z 419.4 ($M+H^+$, 100%).

320

Ejemplo 10.104: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B22).

El compuesto **B22** se obtiene como sólido marrón (9 mg, 14 %). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_6$ 430.2, hallado LCMS (ESI) m/z 431.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.105: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B23).

El compuesto **B23** se obtiene como sólido marrón (7 mg, 11 %). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_5$ 428.2, hallado LCMS (ESI) m/z 429.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.106: Éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B24).

2,5-difluoro-4-[6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-ilamino]-benzonitrilo (1,793g, 4,6mmol) y TEA (18,4 mmol, 4eq) se disuelven en THF (10ml) y luego se agrega cloroformiato de isopropilo (5,98mmol, 1,3eq) a la solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto bruto se purifica mediante columna flash (Hexano:acetato de etilo =1:1) provee el Compuesto **B24** como sólido blanco (400 mg, 21%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 9,86 (s,NH); 8,65 (dd, 1H); 8,55 (s,1H); 7,97 (dd,1H); 6,55 (s,1H); 5,21 (m, 1H); 4,78 (sep,1H); 3,75-3,70 (m,2H); 3,22-3,20 (m, 2H); 1,99-1,94 (m,2H); 1,59-1,55 (m,2H); 1,19 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$ 417,2, hallado LCMS (ESI) m/z 418,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.107: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B26).

El compuesto **B26** se obtiene como sólido pardo (17 mg, 20 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}F_2N_4O_4$ 436.2, hallado LCMS (ESI) m/z 437.3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.108: (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto B57).

Etapa 1: Preparación de isopropilamidoxima.

Una solución de isobutironitrilo (276 g, 4,0 mol) en EtOH (2,0 l) se combina con hidroxilamina (50% solución acuosa, 1,1 l, 16 mol), y se somete a reflujo durante 5 h. Luego se elimina el solvente al vacío, y el agua residual se extrae azeotrópicamente con tolueno. Luego se toma el residuo con CH_2Cl_2, se seca sobre $MgSO_4$, y se extrae el solvente para obtener un sólido blanco (402 g, 98% de rendimiento). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,94 (br s, 1 H), 4,55 (br s, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H, J = 7,1 Hz).

Etapa 2: Preparación de 1-ciano-4-hidroxipiperidina.

Un frasco de 5 litros de 3 bocas se equipa con un agitador mecánico, un refrigerante a reflujo y un embudo para la adición de polvo. Se agrega bicarbonato de sodio (840 g, 10 mmol) a través del embudo para polvo mientras se agita, luego se agrega agua (ca. 300-400 ml) gradualmente mientras se agita con fuerza, para formar una lechada uniforme espesa. Luego se coloca el frasco en un baño de hielo y se agrega una solución de 4-hidroxipiperidina (506 g, 5,00 mol) en CH_2Cl_2 (1,0 l), y los contenidos se mezclan vigorosamente mientras se enfría. Se agrega una solución de bromuro de cianógeno (640 g, 6,0 mol) en CH_2Cl_2 (600 ml) gota a gota durante 2 h, y se continúa la agitación durante otros 30 min. Se retira el baño de hielo, y se reemplaza el agitador mecánico por un agitador magnético, y la mezcla de reacción se agita durante 16 h. El frasco se vuelve a colocar en agitación mecánica, y se agrega carbonato de sodio (100 g) a fin de

320

asegurar la neutralización completa. Se agrega $MgSO_4$ (500 g), y se continúa la agitación vigorosa durante 15 min. La suspensión obtenida se filtra, se enjuaga con CH_2Cl_2 (2,0 l). Se obtiene un aceite viscoso ambarino claro tras eliminar el solvente (574 g, 91% rendimiento). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 3,80 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (br s, 1 H), 1,62 (m, 2 H); MS *m/z* 212,1 (M^+).

Etapa 3: 4-hidroxi-1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina

En una variación del método descrito por Yarovenko et al. en *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, *40*, 1924; se agrega $ZnCl_2$ (1 N en éter, 120 ml, 120 mmol) gota a gota durante 15 min a una solución sometida a agitación magnética de la **etapa 1** (12,2 g, 120 mmol) y la **etapa 2** (12,6 g, 100 mmol) en acetato de etilo (500 ml). Se forma un precipitado inmediatamente después de la adición, y en un punto se inmoviliza la barra de agitación en la matriz, por lo que la mezcla de reacción se debe continuar agitando en forma manual durante el resto de la adición. Después de dejar en reposo durante 15 min, se decanta el sobrenadante y se filtra, y el residuo se enjuaga dos veces con éter, por lo que se obtiene un precipitado duro blanco que se recoge por filtración. El precipitado se identifica mediante LC/MS como el intermediario O-amidinoamidoxima (m/z 229). Este material se toma con HCl conc. (50 ml), se diluye a 4 N con EtOH (100 ml), y se somete a reflujo durante 1 h. Después de enfriar se elimina un precipitado blanco por filtración, luego se reduce el filtrado a 50 ml y se diluye con 100 ml de agua. Se agrega Na_2CO_3 sólido hasta que la mezcla se toma básica, se agrega CH_2Cl_2, y la mezcla resultante se filtra, se enjuaga con CH_2Cl_2. El extracto orgánico se separa, se seca sobre $MgSO_4$, y el solvente se elimina para obtener un aceite ambarino viscoso (15,0 g, 71% de rendimiento): ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 3,95 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,34 (br s, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, J = 7,1 Hz); MS *m/z* 212,3 (M^+).

323

Etapa 4: Preparación de (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto B57).

El compuesto **B57** se prepara de manera similar a la antes descrita, como aceite marrón (230 mg, 20%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,64(s, NH); 8,49-8,45(m, 2H); 7,80(d,1H); 7,71(d,1H); 6,41(s,1H); 5,25(m,1H); 3,82-3,78(m,2H); 3,50-3,44(m,2H); 3,23 (s, 3H); 2,07-2,04(m, 2H); 1,75-1,73(m,2H); 1,18(d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}FN_6O_4S$ 476,2, hallado LCMS (ESI) m/z 477,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.109: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B58).

El compuesto **B58** se obtiene como sólido amarillo (34 mg, 57 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8,46(s, 1H); 7,62-7,53(m, 3H); 5,96(s,1H); 5,38(m,1H); 4,92(sep,1H); 3,81-3,78(db,2H); 3,35-3,29(m,2H); 1,97(sb,2H); 1,73 (mb, 2H); 1,26(d, 6H), Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}FN_5O_3$ 399,2, hallado LCMS (ESI) m/z 400,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.110: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B59).

El compuesto **B59** se obtiene como sólido amarillo (34 mg, 46 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9,22(s,1H); 8,79(d,1H); 8,54(s, 1H); 8,49(d, 1H); 7,86-7,83(m,1H); 6,41(s,1H); 5,30(m,1H); 4,93(sep,1H); 3,81-3,76(m,2H); 3,41-3,34(m,2H); 2,02-1,98(sb,2H); 1,80-1,76 (sb, 2H); 1,26(d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_5O_3$ 357,2, hallado LCMS (ESI) m/z 358,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.111: Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B60).

El compuesto **B60** se obtiene como sólido amarillo (21 mg, 30%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,56(s, 1H); 8,36(d, 2H); 8,27(d,2H); 6,57(s,1H);

322

5,30(m,1H); 4,93(sep,1H); 3,81–3,77(m,2H); 3,38–3,32(m,2H); 1,97(sb,2H); 1,77–1,73 (sb, 2H); 1,25(d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}N_5O_3$ 357,2, hallado LCMS (ESI) m/z 358,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.112: Éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B142).

El compuesto **B142** se obtiene como sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8,49(s,1H); 7,20–7,15 (m, 1H); 7,01–6,96(m, 2H); 6,22(s,1H); 5,33–5,31 (m,1H); 4,93(sep,1H); 3,80–3,74(m, 2H); 3,44–3,38(m, 2H); 2,03–1,98(m,2H); 1,82–1,77(m,2H); 1,27(d,6H). Masa exacta calculada: $C_{19}H_{21}F_2N_3O_4$ 393,2, hallada LCMS (ESI) m/z 394,2 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo 10.113: Preparación del éster ter–butilo del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B146).

Una suspensión de éster ter–butilo de ácido 4–(6–bromo–piridin–2–iloxi)–piperidin–1–carboxílico (2,93 g, 8,23 mmol) y 2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamina (1,87 g, 9,87 mmol) en tolueno anhidro (82 ml) se desgasifica al burbujear gas nitrógeno a través de la suspensión durante 15 min. Se agrega tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (754 mg, 0,82 mmol), 1,3–bis(difenilfosfin)propano (dppp) (678 mg, 1,65 mmol), y NaOtBu (1,11 g, 11,5 mmol), se purga el vaso de reacción con gas nitrógeno, y la mezcla de reacción se calienta a 70°C en atmósfera de nitrógeno durante 9h. La mezcla de reacción se diluye con éter (83 ml), se lava con salmuera 3 veces (3 x 83 ml), luego los sólidos de las capas orgánicas y acuosas se filtran y lavan con éter 3 veces. Los extractos orgánicos y los lavados se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, y se evapora el solvente al vacío para dar un sólido que se purifica por cromatografía flash mediante hexanos–EtOAc (50:50, v/v) para dar éster ter–butílico de ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico

325

323

(Compuesto B146) como sólido amarillo pálido (3,47 g, 91%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,53 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 6,83 (bs, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LRMS calculated for $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$: 465,17. Hallado: 466,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10.114: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B151).

Se prepara el compuesto B151 a partir del éster isopropílico del ácido 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y 2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamina mediante el método general que se describe en el Ejemplo 10.1, etapa 3. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,59 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 6,84 (bs, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,24 (d, 6H). LRMS calculated for $C_{21}H_{26}FN_3O_5S$: 451,16. Hallado: 452,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10.115: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B149)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(4-cloro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (82 mg, 0,274 mmol), acetato de paladio (8,3 mg, 0,037 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3,3,3]undecano (26,3 µl, 0,077 mmol), 2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamina (77,8 mg, 0,41 mmol), tert-butóxido de sodio (53 mg, 0,55 mmol), y 4 ml dioxano se calienta en microondas durante 2 horas a 120°C. La mezcla se purifica por HPLC para dar éster isopropílico de ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico como sólido pardo (sal TFA, 88 mg, 57%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,27-1,28 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H),

326

3,22 (s, 3H), 3,42–3,50 (m, 2H), 3,71–3,78 (m, 2H), 4,98–5,01 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,87–6,89 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,89–7,99 (m, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}FN_3O_5S$ 451,16, hallado 452,3 (MH^+).

Ejemplo 10.116: Preparación del éster ter–butílico del ácido 4–[5–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–3–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B147)

Se suspenden *t*–butóxido de sodio (17 mg, 0,180 mmol), BINAP (96 mg, 0,154 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75 mg, 0,0824 mmol), éster ter–butílico de ácido 4–(5–bromo–piridin–3–iloxi)–piperidin–1–carboxílico (46 mg, 0,0129 mmol), y 2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamina (29 mg, 0,155 mmol) en tolueno (5 ml), y esta mezcla se calienta a 70°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. El solvente se evapora al vacío para dar un aceite que se disuelve en DMSO (1 ml), y este producto bruto se purifica por LCMS preparativa disparada por la masa para dar éster ter–butílico del ácido 4–[5–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–3–iloxi]–piperidin–1–carboxílico como aceite (4 mg). Masa calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$: 465,17. Hallado 466.4 $(M+H)^+$, 410.3 $(M–56+H)^+$.

Ejemplo 10.117: Preparación del éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–metil–4–propilamino–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (Compuesto B124).

Etapa 1: Preparación del éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–yodo–2–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico.

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4–(6–cloro–pirimidin–4–iloxi)–piperidin–1–carboxílico (687 mg, 2,29 mmol), 2–metil–4–yodoanilina (533 mg, 2,29 mmol), y ter–butóxido de sodio (220 mg, 2,29 mmol) en 20 ml de dioxano se calienta por irradiación con microondas durante 90 minutos a 80°C. La mezcla se purifica por HPLC para dar éster isopropílico de ácido 4–[6–(4–yodo–2–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico como sólido blanco (sal

325

TFA, 188 mg, 13%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 1,01–1,03 (d, 6H), 1,45–1,52 (m, 2H), 1,73–1,80 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,10–3,18 (m, 2H), 3,47–3,53 (m, 1H), 4,94–4,97 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,88–6,90 (d, 1H), 7,37–7,39 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}IN_4O_3$ 496,10, hallado 496,34 (MH^+).

Etapa 2: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B124).

El compuesto **B124** se prepara mediante un procedimiento similar al que se describe en la presente, como sólido blanco (sal del TFA, 120 mg, 74%). ^{1}HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 0,86–0,90 (t, 3H), 1,07–1,09 (d, 6H), 1,50–1,60 (m, 4H), 1,80–1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,09–3,20 (m, 4H), 3,55–3,62 (m, 2H), 4,67–4,74 (m, 1H), 5,03–5,06 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,92–6,94 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,27–7,29 (d, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 427,26, hallado 428,2 (MH^+).

Ejemplo 10.117: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B3).

Se disuelve (2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-[6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (697 mg, 1,3mmol) y TEA (5,2 mmol, 4eq) en DMF (10 ml) y luego se agrega cloroformiato de isopropilo (1,69mmol, 1,3eq) a la solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h. El producto bruto se purifica por HPLC para dar Compuesto **B3** como sólido amarillo (476 mg, 81 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,45 (s, 1H); 8,02 (t,1H); 7,80–7,76 (m,2H); 6,06 (s,1H); 5,35 (m, 1H); 4,92 (sep,1H); 3,79 (sb,2H); 3,35–3,28 (m, 2H); 3,09 (s,3H); 1,97–2,01 (m, 2H); 1,73–1,74 (m, 2H); 1,25 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}FN_4O_5S$ 452,2, hallado LCMS (ESI) m/z 453,2(MH^+, 100%).

328

326

Ejemplo 10.118: Preparación del éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B157).

Una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,57 g, 5,0 mmol) y 2-metil-piridin-3-ol (654 mg, 6,0 mmol) en DMF anhidro (10 ml) que contiene K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) se calienta a 150°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre Celite, y se extrae el solvente del filtrado con alto vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se enjuaga con agua y salmuera, y los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en éter dietílico, se filtra sobre Celite, y el filtrado se trata con 1N de HCl/éter (5 ml). El precipitado obtenido se junta por filtración para obtener el compuesto del título como sólido blanco (1,83 g, 87% de rendimiento): MS m/z 387,3, 331,4; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,59 (d, 1 H, J = 5,3 Hz), 8,46 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,69 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,63 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 3,71 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,97 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo 10.119: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B156).

Una solución de éster isopropílico del ácido 4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 10 mmol) y 6-bromo-2-metil-piridin-3-ol (2,25 g, 12 mmol) en DMF anhidro (20 ml) que contiene K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) se calienta a 125°C durante 4h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre Celite, y se extrae el solvente del filtrado con alto vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y la solución obtenida se enjuaga dos veces con 1N de NaOH, y luego se enjuaga con agua y salmuera. El extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$, La solución se concentra hasta sequedad, y el

329

residuo se disuelve en éter dietílico. La adición de HCl/éter 1N (10 ml) da por resultado la formación de una pequeña cantidad de precipitado oscuro que se extrae por filtración. El solvente se extrae del filtrado para dar un aceite incoloro (la pérdida de HCl tras la extracción del solvente libera la base libre), que gradualmente forma el compuesto del título como sólido blanco cuando se deja reposar (3,91 g, 87% de rendimiento): MS m/z 451,4, 453,4; ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 8,44 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 6,56 (s, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,95 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,18 (d, 6 H, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 10.120: Preparación del 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 (Compuesto B154).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4–[6–(6–bromo–2–metil–piridin–3–iloxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico (1,13 g, 2,5 mmol), 4–(aminometil)–2,2–dimetil–1,3–dioxolano (393 mg, 3,0 mmol), 2–(di–t–butilfosfin)bifenilo (75 mg, 0,25 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (115 mg, 0,125 mmol), y t–butóxido de sodio (480 mg, 5,0 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) en un vial sellado se calienta a 150°C durante 2h. Tras enfriar, se enjuaga dos veces la mezcla de reacción con agua, y luego se filtra el extracto orgánico sobre Celite, y se enjuaga con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Luego se somete el filtrado directamente a cromatografía flash (25–30% de acetato de etilo/hexano). El compuesto del título se obtiene como goma ambarina que se obtiene tras la extracción del solvente (505 mg, 40% de rendimiento): MS m/z 462,3 (debido a la pérdida de grupo protector tras la ionización); ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ 8,42 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,62 (t, 1 H, J = 5,9 Hz), 6,40 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,25 (s, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,01 (m, 1

H), 3,69 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,96 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,17 (d, 6 H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 10.121: Preparación del éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B153).

Una solución de 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 (Compuesto 154, 480 mg, 0,96 mmol) en THF se trata con 6 ml de HCl conc. y se agita durante 2h. SE extrae el solvente, y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2, al que se agrega éter dietílico, en cuyo punto se forma un precipitado. Este material se junta por filtración, y se obtiene un sólido higroscópico que rápidamente forma una goma pegajosa. La torta de filtrado luego se disuelve en CH_2Cl_2, y la solución obtenida se lava con Na_2CO_3 2M y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se extrae para dar una goma ambarina (238 mg, 54% rendimiento): MS m/z 462,6; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,47 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 6,42 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,26 (s, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 4,96 (d, 1 H, J = 4,8 Hz), 4,77 (m, 1 H), 4,68 (t, 1 H, J = 5,9 Hz), 3,68 (m, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,35 (m, 3 H), 3,19 (m, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,95 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,17 (d, 6 H, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 11: Protocolo para respuestas de dosis de RUP3 en melanóforos

Se mantienen melanóforos en cultivo como se informa en Potenza, M. N. y Lerner, M. R., en Pigment Cell Research, Vol. 5, 372-378, 1992 y luego se transfectan con el vector de expresión de RUP3 (pCMV) mediante electroporación. Tras la electroporación, las células transfectadas se siembran en placas de 96 cavidades para el ensayo. Luego se dejan crecer las células durante 48 horas a fin de recuperarlas del procedimiento de electroporación y obtener máximos niveles de expresión del receptor.

El día del ensayo se reemplaza el medio de crecimiento de las células por buffer libre de suero que contiene melatonina 10nM. La melatonina actúa a través de un GPCR endógeno acoplado a Gi en los melanóforos para disminuir los niveles intracelulares de AMPc. En respuesta a los niveles disminuidos de AMPc los melanóforos translocan sus pigmentos hacia el centro de la célula. El efecto neto es un significativo descenso de la lectura de absorbancia de la monocapa de células en la cavidad, medida a 600–650nM.

Tras 1 hora de incubación en melatonina, las células muestran agregación completa del pigmento. En este momento se obtiene una lectura de absorbancia basal. Luego se agregan diluciones seriadas de los compuestos de prueba a la placa y los compuestos que estimulan **RUP3** producen aumentos de los niveles intracelulares de AMPc. En respuesta a estos niveles incrementados de AMPc, los melanóforos translocan sus pigmentos otra vez a la periferia de la célula. Después de una hora, las células estimuladas tienen los pigmentos totalmente dispersos. La monocapa de células en el estado disperso absorbe mucho mayor cantidad de luz en el rango 600–650nm. El incremento medido en absorbancia respecto de la lectura basal permite cuantificar el grado de estimulación del receptor y graficar una curva de dosis–respuesta.

Los compuestos de los ejemplos anteriores se analizaron mediante el ensayo de dispersión de melanóforos, como se describió antes. Los compuestos representativos de la presente invención y sus correspondientes valores de EC_{50} se muestran en la Tabla 6 siguiente. Ciertos otros compuestos ilustrados en los Ejemplos mostraron actividades de EC_{50} en el ensayo de dispersión de melanóforos inferiores a aproximadamente 10 μM.

330

TABLA 6

Compuesto	RUP3 (EC_{50}) (nM)
B16	62
B21	128
B143	48

Cada una de las formas de realización de la presente invención puede estar limitada, en la alternativa, a la relación con los compuestos que demuestran aproximadamente 100 veces o mayor unión con RUP3, comparados con el receptor de factor 1 de corticotrofina (CRF–1); una revisión reciente de compuestos CRF–1 se puede hallar en Expert Opin. Ther. Patents **2002**, *12(11)*, 1619–1630, incorporada a la presente en su totalidad como referencia.

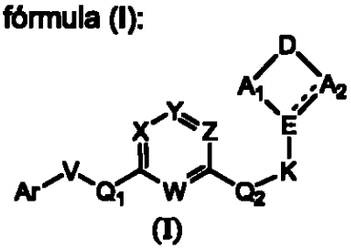
Los expertos en el arte reconocerán que se pueden realizar diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones a los ejemplos ilustrativos establecidos en la presente, sin apartarse del espíritu de la invención, y por lo tanto se consideran dentro del alcance de la invención. Todos los documentos con referencias anteriores, incluidas, sin limitaciones, publicaciones impresas y solicitudes provisorias y regulares de patentes, se incorporan a la presente en su totalidad como referencia.

331

REIVINDICACIONES

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

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico del mismo;

en donde:

A_1 y A_2 son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y carboxi;

D es CR_1R_2 o NR_2, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C, o CR_3, en donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K está ausente, es un grupo cicloalquileno C_{3-6}, o alquileno C_{1-3}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno;

Q_1 es NR_4, O, S, S(O), o $S(O)_2$, en donde R_4 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, o cicloalquil C_{3-7}alquileno C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo

334

C_{1-6}, acriloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tiourelio, alquil C_{1-6}urelio, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q_2 es NR_5 u O, en donde R_5 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, C_{2-6}, alquinilo C_{3-7}cicloalquilo, o cicloalquil C_{3-7}alquileno C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acriloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tiourelio, alquil C_{1-6}urelio, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

W es N o CH;

X es N o CR_6;

Y es N o CR_7;

Z es N o CR_8;

V está ausente, es heteroalquileno C_{1-3}, o alquileno C_{1-3} en donde cada uno está 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;

R_6, R_7, y R_8 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, en donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acilоxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, acilоxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil

334

C_{1-6}urello, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxo–cicloalquilo C_{3-6}, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol; y en donde cada R_9 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tiourello, alquil C_{1-6}urello, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tiourello, alquil C_{1-6}urello, amino, di–alquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, di–alquil C_{1-6}carboxamida, di–alquil C_{1-6}sulfonamida, di–alquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, y tiol; o dos grupos

337

adyacentes R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} junto con los átomos con los que están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 5, 6 ó 7 miembros, o un grupo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilalquileno C_{1-3}, heteroarilcarbonilo, heteroarriloxi, heterocíclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; en donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y en donde alquilo C_{1-6} está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo,

336

alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, hidroxilo, hidroxiamino y nitro;

siempre que el compuesto no sea el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A_1 y A_2 son ambos $–CH_2CH_2–$, y cada uno de A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos metilo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde ---es un enlace simple.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde K está ausente.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde K es $–CH_2–$.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde V está ausente.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Q_1 es O.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Q_1 es NH.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde Q_2 es O.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde Q_2 es NR_5.

339

337

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R_5 es H o alquilo C_{1-6}.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde:

W es CH;

X es N;

Y es CR_7, donde R_7 es H, alquilo C_{1-6} o halógeno; y

Z es N.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde:

W es CH;

X es N;

Y es CR_7, donde R_7 es H, alquilo C_{1-6} o halógeno; y

Z es CR_8, donde R_8 es H, alquilo C_{1-6} o halógeno.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde E es CH y D es NR_2.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R_2 es arilo, arilcarbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, heteroarilo y heteroarilcarbonilo; donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},

340

halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R_2 es alcoxi C_{1-6}carbonilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo sustituido con cicloalquilo C_{3-6}, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, o heteroarilalquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C_{1-6}.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en metansulfonilo, 2–metansulfoniletilo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo, etilsulfanilo, isopropilsulfanilo, etilsulfamoílo, metilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, metilsulfamoilmetilo, sulfamoílo, [1,2,4]triazol–1–ilo, [1,2,4]triazol–1–ilmetilo, 2–[1,2,4]triazol–1–il–etilo, metoxi, 2–oxo–oxazolidin–4–ilmetilo, 1,1–dioxo–1λ^6–tiomorfolin–4–ilmetilo, pirazol–1–ilo, trifluorometansulfonilo, morfolin–4–sulfonilo, piridin–2–carbonilo, F, Cl, ciano, Br, carboxi, butirilo, propoxicarbonilo, hidroxi, propilcarbamoílo, *N*–hidroxicarbamimidoílo, carbamimidoílo, *N*–etilcarbamimidoílo y 2–amino–etilamino; y

R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, metoxi, metilo, etilo y carboxi.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en metansulfonilo, ciano, F, Cl, Br, I, metilo, metoxi, etilamino, etilsulfanilo, isopropilsulfanilo, hidroxi, isopropoxi, propoxi, dimetilamino, propilamino, isopropilamino, acetilamino, piperidin–1–ilo, trifluorometoxi, oxazol–5–ilo, etinilo, 3–metil–butilamino, 2–morfolin–4–il–etilamino, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo, tetrahidro–furan–2–ilmetoxi, morfolin–4–ilo, 4–metil–piperazin–1–ilo, butilamino, 2–pirrolidin–1–il–etoxi, 2–

339

dimetilamino–etoxi, 2–morfolin–4–il–etoxi, morfolin–4–ilamino, 2–metoxi–etilamino y tetrahidro–furan–2–ilmetil–amino; y

R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, hidroxilo, metoxi, ciano, metilo y trifluorometoxi.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde Ar se selecciona del grupo que consiste en piridin–2–ilo, piridin–3–ilo, piridin–4–ilo, 4,5,6,7–tetrahidro–2H–indazol–3–ilo, quinolin–6–ilo, benzotiazol–6–ilo, tien–2–ilo, tien–3–ilo, 1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–ilo, tiazol–2–ilo, 5–oxo–4,5–dihidro–1H–pirazol–3–ilo, isoxazol–4–ilo y [1,3,4]tiadiazol–2–ilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en metansulfonilo, metoxi, carboxi, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo, acetilamino, F, Cl, Br, metilo y trifluorometilo; y

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metoxi, metilo, F, Cl y Br.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde Ar se selecciona del grupo que consiste en piridin–2–ilo, piridin–3–ilo, piridin–4–ilo, 4,5,6,7–tetrahidro–2H–indazol–3–ilo, quinolin–6–ilo, benzotiazol–6–ilo, tien–2–ilo, tien–3–ilo, 1H–pirazolo[3,4–b]piridin–3–ilo, tiazol–2–ilo, 5–oxo–4,5–dihidro–1H–pirazol–3–ilo, isoxazol–4–ilo y [1,3,4]tiadiazol–2–ilo, opcionalmente sustituidos con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

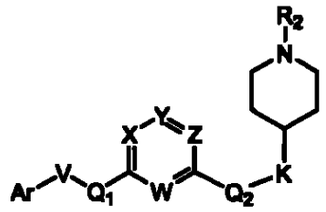
R_9 se selecciona del grupo que consiste en ciano, F, Cl, Br, acetilamino, metoxi, metilo, propoxi, propilamino, isopropilamino, fenilo, *t*–butilo, 4–metilfenilo, etilo, metilsulfanilo, morfolin–4–ilo, bencenosulfonilo, trifluorometilo, ciclopropilo, carbamoilo, 3,4–difluorofenilo, 4–clorofenilo, 1–metil–pirrolidin–2–ilo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo y piridin–2–ilo; y

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son independientemente metilo, F o Cl.

342

348

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IIII):



(IIII)

donde:

K está ausente o es un grupo alquileno C_{1-3};

Q_1 es NH o O;

Q_2 es NR_5 o O, en donde R_5 es H o alquilo C_{1-6};

W es CH, X es N, Y es CH y Z es N; o

W es CH, X es N, Y es CH y Z es CH;

V está ausente;

Ar se selecciona del grupo que consiste en piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilo, quinolin-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, y [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, y R_{13};

R_9 es acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, amino, arilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalcoxi C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}sulfonamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, hidroxilo, sulfonamida y tiol; donde alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, amino, arilo, carbamimidoilo, heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1,

343

2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfonilo, amino, arilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}amino, halógeno, heteroarilo, heterocíclico e hidroxilo;

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}sulfonilo e hidroxilo; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, donde dicho grupo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; y

R_2 es *ter*–butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 3–metil–butoxicarbonilo, ó 3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster ter–butílico del ácido 4–{[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2,5–difluoro–benzilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[(benzo[1,3]dioxol–5–ilmetil)–amino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico;

342

éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(2–piridin–4–il–etilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(2–piridin–3–il–etilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[(metil–{6–[(piridin–3–ilmetil)–amino]–pirimidin–4–il}–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–metil–amino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico;

éster isobutílico del ácido (2–fuoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–ciano–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[({6–[4–(2–metansulfonil–etil)–fenilamino]–pirimidin–4–il}–metil–amino)–metil]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–etilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–isopropilsulfanil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–etilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–metilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–dimetilsulfamoil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

.éster ter–butílico del ácido 4–({metil–[6–(4–metilsulfamoilmetil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

343

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-trifluorometansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

346

344

éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(piridin-2-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-5-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

N-etil-3-fluoro-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida;

3-fluoro-N-isopropil-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,3-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

348

345

éster ter-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-fluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(2-cloro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[({6-[2-(4-fluoro-fenoxi)-propilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-etilsulfamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-isopropilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-cloro-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

348

346

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(5-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

ácido 6-{6-[(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-nicotínico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(6-acetilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-etil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-butirilil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-bromo-5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({metil-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

349

347

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(3-carboxi-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etoxicarbonil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster-butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ciclopropilmetílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-[({6-[2-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster 3-metil-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

(5-butil-piridin-2-il)-[4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-il]-metanone;

350

348

N–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–N'–(5'–fluoro–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinil–4–ilmetil)–N'–metil–pirimidin–4,6–diamina;

éster isobutílico del ácido 4–({[6–(4–carbamimidoil–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ciclobutílico del ácido 4–({[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–ilamino]–piperidin–1–carboxílico;

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;

éster 1–etil–propílico del ácido 4–({[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–metil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({etil–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–({etil–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–({[6–(4–ciano–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(4–amino–2,5–difluoro–fenoxi)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2,5–difluoro–4–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({[6–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–etil–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–({etil–[6–(2,4,5–trifluoro–fenilamino)–pirimidin–4–il]–amino}–metil)–piperidin–1–carboxílico;

361

349

éster isopropílico del ácido 4-[(etil-{6-[4-(N-etilcarbamimidoil)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[({6-[5-(2-amino-etilamino)-4-ciano-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-{[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

éster isobutílico del ácido 4-({[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico; y

éster isobutílico del ácido 4-({[2-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico;

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico,.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

(6-cloro-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

(6–bromo–piridin–2–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–metil–piridin–2–il)–metanona;

{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(6–fluoro–piridin–2–il)–metanona;

{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–piridin–2–il–metanona;

(5–bromo–piridin–3–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–(5–metil–piridin–3–il)–metanona;

(5,6–dicloro–piridin–3–il)–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–il}–metanona;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–ciano–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,4,5–drifluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–bromo–2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–fluoro–4–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(3–hidroxi–4–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

351

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-ciano-5-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

(5-butil-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(5-cloro-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

352

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-acetilamino-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

388

353

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(6–cloro–5–metil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–4–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(4–cloro–2–fluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(6–metoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–ciano–3–metoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(3–fluoro–4–hidroxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(6–etoxi–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,5–difluoro–4–isopropoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–[6–(5'–isopropoxi–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinil–4–iloxi)–pirimidin–4–il]–amina;

386

354

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

367

355

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster Isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

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;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-acetilamino-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-etil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

356

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metilsulfanil-benzotiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bencenosulfonil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

359

357

éster isopropílico del ácido 4–[6–(5–ciclopropil–1H–pirazol–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,6–dimetil–piridin–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–ciano–2–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–metoxi–2–metil–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2,4–dimetoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–{6–[acetil–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–amino]–pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(5–carbamoil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–{6–[4–(3,4–difluoro–fenil)–tiazol–2–ilamino]–pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(5–oxo–1–fenil–4,5–dihidro–1H–pirazol–3–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(3–oxazol–5–il–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(5–trifluorometil–piridin–2–ilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(4–cloro–2–trifluorometoxi–fenilamino)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–{6–[(5–piridin–2–il–tiofen–2–ilmetil)–amino]–pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

360

358

éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(1-oxo-indan-5-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-etinil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-5-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

361

359

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-dDifluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-{6-[acetil-(4-metansulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

(2,5-difluoro-4-propoxi-fenil)-{6-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(morfolin-4-ilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

362

360

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-butilamino-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

éster ter-butílico del ácido 4-[5-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico;

363

361

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[4–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[4–(2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamino)–piridin–2–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[2–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–piridin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico; y

éster isopropílico del ácido 4–[2–(2,5–difluoro–4–propoxi–fenilamino)–piridin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster isopropílico del ácido 4–{6–[6–(2,3–dihidroxi–propilamino)–2–metil–piridin–3–iloxi]–pirimidin–4–iloxi}–piperidin–1–carboxílico;

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;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–3–iloxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster isopropílico del ácido 4–[6–(6–bromo–2–metil–piridin–3–iloxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido 4–[6–(2–metil–piridin–3–iloxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico; y

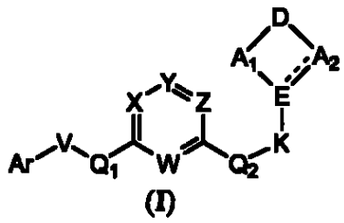
éster isopropílico del ácido 4–[2–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico;

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico,.

25. Un compuesto de fórmula (I):

364

362



(I)

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico;

donde:

A_1 y A_2 son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y carboxi;

D es CR_1R_2 o NR_2, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace sencillo cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K está ausente, es un grupo cicloalquileno C_{3-6}, o alquileno C_{1-3}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, y halógeno;

Q_1 es NR_4, O, S, S(O), o $S(O)_2$, donde R_4 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, o cicloalquil C_{3-7}alquileno C_{1-3}, donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil

365

C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6} sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q_2 está ausente;

W es N o CH;

X es N o CR_6;

Y es N o CR_7;

Z es N;

V está ausente, es heteroalquileno C_{1-3} o alquileno C_{1-3}, donde cada uno aestá 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;

R_6, R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde dicho alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil

364

C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, acioxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heterociclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxo–cicloalquilo C_{3-6}, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol; y donde cada R_9 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, acioxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

367

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6} tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, cicloalquenilo de 5, 6 o 7 miembros o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilalquileno C_{1-3}, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterocíclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil

C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde alquilo C_{1-6} está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, donde K está ausente.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 26, donde V está ausente.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, donde Q_1 es O.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, donde Q_1 es NH.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, donde E es N y D es CHR_2.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, donde A_1 y A_2 son ambos $-CH_2CH_2-$, y cada A_1 y A_2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos metilo.

367

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, donde:

W es CH;

X es N;

Y es CR_7, donde R_7 es H, alquilo C_{1-6} o halógeno; y

Z es N.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

4–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–1–il]–6–(4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidina;

{6–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–1–il]–pirimidin–4–il}–(4–metansulfonil–fenil)–amina;

(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(3–fluoro–fenoxi)–piperidin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina;

éster etílico del ácido {4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–piperazin–1–il}–acético;

(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–ilmetil)–piperazin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina;

(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(3–isopropil–[1,2,4]oxadiazol–5–il)–piperidin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina;

éster metílico del ácido {1–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–piperidin–4–il}–acético;

éster etílico del ácido 3–{4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenilamino)–pirimidin–4–il]–piperazin–1–il}–propiónico;

(2–fluoro–4–metansulfonil–fenil)–{6–[4–(4–isobutil–fenil)–piperidin–1–il]–pirimidin–4–il}–amina;

370

368

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-(6-{4-[2-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina;

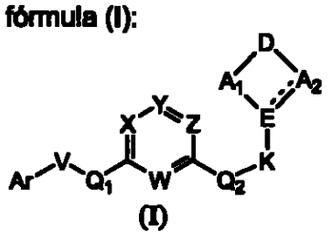
(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; y

2,5-difluoro-4-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-benzonitrilo;

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico.

34 Un compuesto de fórmula (I):



(I)

371

369

o su sal, solvato, hidrato o N-óxido aceptable para uso farmacéutico;

donde:

A_1 y A_2 son independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y carboxi;

D es CR_1R_2 o NR_2, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno e hidroxilo;

E es N, C, o CR_3, donde R_3 es H o alquilo C_{1-6};

___ es un enlace sencillo cuando E es N o CR_3, o un doble enlace cuando E es C;

K es un grupo cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano y halógeno;

Q_1 es NR_4, O, S, S(O), o $S(O)_2$, donde R_4 es H, acilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}alquileno C_{1-3}, donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q_2 está ausente;

W es N o CH;

372

370

X es N o CR_6;

Y es N o CR_7;

Z es CR_8;

V está ausente, es heteroalquileno C_{1-3} o alquileno C_{1-3}, donde cada uno está 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;

R_6, R_7 y R_8 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde dichos alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

373

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoilo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heterociclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxo–cicloalquilo C_{3-6}, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol; y donde cada R_9 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, acil C_{1-6}sulfonamida, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureilo, alquil C_{1-6}ureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil

C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol; o dos grupos R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} 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

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C_{1-6}amino, carbamimidoílo, alcoxi C_{1-6}carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, guanidina, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heteroarilo, heteroarilalquileno C_{1-3}, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterocíclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada R_2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, aciloxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquinilo C_{2-6}, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}tiocarboxamida, alquil C_{1-6}tioureílo, alquil C_{1-6}ureílo, amino, arilo, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil

C_{1-6}sulfonamida, dialquil C_{1-6}tiocarboxamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde alquilo C_{1-6} está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6}amino, alquil C_{1-6}carboxamida, alquil C_{1-6}sulfonamida, alquil C_{1-6}sulfinilo, alquil C_{1-6}sulfonilo, alquil C_{1-6}tio, alquil C_{1-6}ureílo, amino, dialquil C_{1-6}amino, alcoxi C_{1-6}carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquil C_{1-6}carboxamida, dialquil C_{1-6}sulfonamida, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquil C_{1-6}sulfinilo, haloalquil C_{1-6}sulfonilo, haloalquil C_{1-6}tio, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

35. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

36. Un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, o una composición farmacéutica de la reivindicación 35.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

374

38. El método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

39. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

40. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, para la producción de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo, donde dicho trastorno relacionado con el metabolismo se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal para terapia.

42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o el éster isopropílico del ácido 4–[6–(2–fluoro–4–metansulfonil–fenoxi)–pirimidin–4–iloxi]–piperidin–1–carboxílico, para su uso en un método de prevención o

375

tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal para terapia.

p.: ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

378

376

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Jones, Robert M.
Semple, Graeme
Xiong, Yifeng
Shin, Young Jun
Ren, Albert
Lehmann, Juerg
Fioravanti, Beatriz
Bruce, Marc
Choi, Jin Sun Karoline

<120> ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS

<130> 70.WO1

<160> 7

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1
<211> 1191
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 1
atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatttgga 60

gtgatccttg ctgtcctggc ctccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120

gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180

gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240

ccttctcggc ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300

gcagctgcct ctgtcctcac ggtcatgctg atcacctttg acaggtacct tgccatcaag 360

cagcccttcc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420

ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctcccactcg gaatccccat gttccagcag 480

actgcctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540

379

ctctcctgcg ttggcttctt cccagccatg ctcctctttg tcttcttcta ctgcgacatg 600

ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga tggaacatgc aggagccatg 660

gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct 720

gttctcattg ggagctttgc tctatcctgg acccccttcc ttatcactgg cattgtgcag 780

gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840

gtgggcaact ccctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg 900

cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgctca cctcattcct cctctttctc 960

tcggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagtt cctgtcacat cgtcactatc 1020

tccagctcag agtttgatgg cgaattcgga tccaagggca attctgcaga tatccagcac 1080

agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct 1140

ctcctcggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a 1191

<210> 2
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala
20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn
35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser
65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr
100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile
115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln
145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu
180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser
195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr
210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser
225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr
245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu
260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro
275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His
290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu
305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His
325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys
340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu
355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapien

<400> 3
cattgccggg ctgtggttag tgtc 24

<210> 4
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapien

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de rata

<400> 5
catgggccct gcaccttctt tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de rata

<400> 6
gctccggatg gctgatgata gtga 24

<210> 7

<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Sequencia nueva

<400> 7

Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly
20

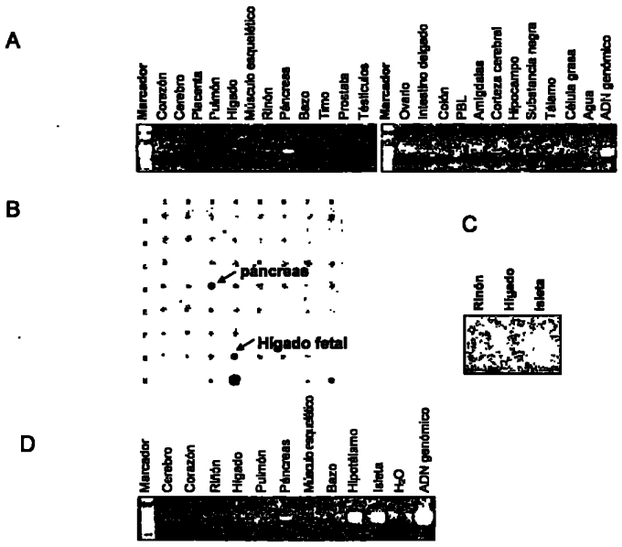

A
Marcador
Corazón
Cerebro
Placenta
Pulmón
Hígado
Músculo esquelético
Riñón
Páncreas
Bazo
Timo
Prostata
Testículos
Marcador
Ovario
Intestino delgado
Colón
PBL
Amígdalas
Corteza cerebral
Hipocampo
Substancia negra
Tálamo
Célula grasa
Agua
ADN genómico
B
páncreas
Hígado fetal
C
Riñón
Hígado
Isleta
D
Marcador
Cerebro
Corazón
Riñón
Hígado
Pulmón
Páncreas
Músculo esquelético
Bazo
Hipotálamo
Isleta
H2O
ADN genómico

FIGURA 1

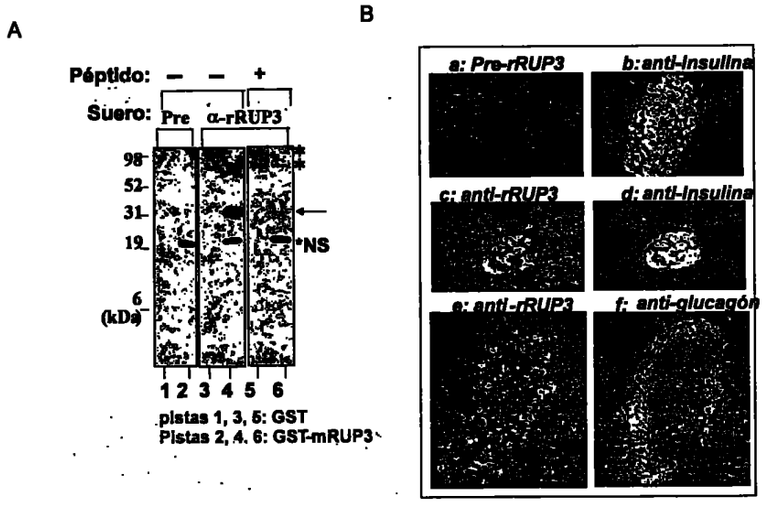

A
Péptido: – – +
Suero: Pre α-rRUP3
98
52
31
19
6
(kDa)
*NS
1 2 3 4 5 6
pistas 1, 3, 5: GST
Pistas 2, 4. 6: GST-mRUP3
B
a: Pre-rRUP3
b: anti-insulina
c: anti-rRUP3
d: anti-insulina
e: anti-rRUP3
f: anti-glucagón

FIGURA 2

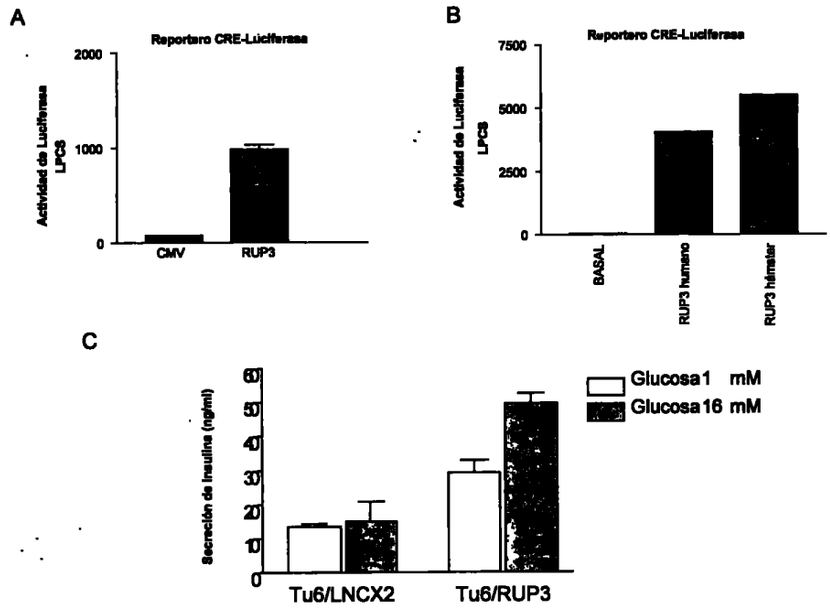

A
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad de Luciferasa LPCS
2000
1000
0
CMV
RUP3
B
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad de Luciferasa LPCS
7500
5000
2500
0
BASAL
RUP3 humano
RUP3 hámster
C
Secreción de insulina (ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
Tu6/LNCX2
Tu6/RUP3
Glucosa1 mM
Glucosa16 mM

FIGURA 3

Mancha de ARN de RUP3

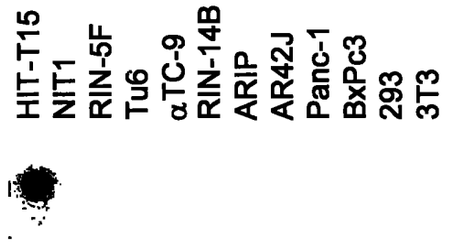


FIGURA 4

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-09-773
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por P. R. Grant
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU., Departamento de Comercio
   CERTIFICADO
5. en Washington, D.C. 6. el día 26 de octubre de 2006
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 07002723-3
9. Sello/Estampilla
   Sello del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
    Joan C. Hampton

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 8177/98 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTE[illegible]

521243
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 NOV 14 A 11:45
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

387

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

24 de octubre de 2006

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 29 de abril de 2005.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
P. R. GRANT
Funcionario que Certifica

390

388

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Robert M. Jones	04/26/2005
Graeme Semple	04/26/2005
Yifeng Xiong	04/26/2005
Young-Jun Shin	04/26/2005
Albert S. Ren	04/26/2005
Juerg Lehmann	04/26/2005
Beatriz Fioravanti	04/23/2005
Marc Bruce	04/27/2005
Jin Sun Karoline Choi	04/26/2005

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Arena Pharmaceuticals, Inc.
Dirección:	6166 Nancy Ridge Drive
Ciudad:	San Diego
Estado/País:	CALIFORNIA
Código Postal	92121
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de la Solicitud:	60577354

DATOS DE CORRESPONDENCIA

Número Fax: (215)665-2013

La correspondencia será enviada vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.

391

Teléfono:	215-665-2000
Email:	jjiulianti@cozen.com
Nombre Corresponsal:	Cozen O'Connor
Dirección Línea 1:	1900 Market Street
Dirección Línea 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA 19103

500029409

PATENTE

Total anexos: 11
source=60577354assign#page1.tif
source=60577354assign#page2.tif
source=60577354assign#page3.tif
source=60577354assign#page4.tif
source=60577354assign#page5.tif
source=60577354assign#page6.tif
source=60577354assign#page7.tif
source=60577354assign#page8.tif
source=60577354assign#page9.tif
source=60577354assign#page10.tif
source=60577354assign#page11.tif

PATENTE

390

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros Robert M. JONES, de San Diego, California, Graeme SEMPLE, de San Diego, California, Yifeng XIONG, de San Diego, California, Young-Jun SHIN, de San Diego, California, Albert S. REN, de San Diego, California, Juerg LEHMANN, de San Diego, California, Beatriz FIORAVANTI, de Tucson Arizona, Marc Bruce, de San Marcos, California, y Jin Sun Karoline CHOI, de San Diego, California, en adelante llamados los cedentes, somos los inventores y/o contribuyentes conjuntos de ciertas invenciones o mejoras para las cuales hemos presentado una solicitud provisional en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, identificada con el No. Serial 60/577.354, presentada el 4 de junio de 2004, llamada **"Aril y heteroaril derivados sustituidos como moduladores del metabolismo y la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados"**; y

POR CUANTO, Arena Pharmaceuticals, Inc. en adelante llamada el cesionario, con domicilio en 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, una corporación de Delaware, desea adquirir todo derecho, título e interés en y de dichas invenciones o mejoras y en y de dicha solicitud provisional, y de cualquier solicitud de patente que corresponda a ella, y en, a y bajo cualquiera y toda Patente de Invención que pudiese otorgarse en o como resultado de ello en cualquiera y todos los países:

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación de la suma de Un Dólar ($1.00) pagado a cada uno de nosotros en la mano por dicho cesionario, y otras contraprestaciones buenas y valiosas, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, nosotros, los cedentes, hemos vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente vendemos, cedemos, transferimos y traspasamos a dicho cesionario, todo derecho, título e interés en y de dichas invenciones o

393

391

mejoras y dicha solicitud provisional y cualquiera y todas las solicitudes de patente y continuaciones, divisiones y renovaciones de y sustitutos para dicha solicitud de patente, y en, de y bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que pudiesen otorgarse en o como resultado de ello en los Estados Unidos y cualquiera y todos los demás países, y cualquier reexpedición o reexpediciones o extensión o extensiones de dichas Patentes de Invención, y cedemos a y autorizamos a dicho cesionario, para que presente en nombre nuestro las solicitudes de patente correspondientes para Patentes de Invención en todos los países, el mismo que será tenido y disfrutado por dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominatarios o representantes legales, hasta el final del término o términos para el cual dicha Patente de Invención respectivamente sea otorgada, reexpedida o extendida, tan completa y enteramente como la misma hubiese sido tenida y disfrutada por nosotros si este traspaso, venta y transferencia no se hubiese hecho.

Y, nosotros por el presente acordamos que tenemos pleno derecho a transferir todo el interés por el presente cedido, y que nosotros no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente, y además acordamos que cada vez que se haga una solicitud y sin demora indebida, ejecutaremos y entregaremos todos dichos documentos según sean necesarios o deseables para perfeccionar el título a dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional y dicha solicitud de patente correspondiente y dicha Patente de Invención a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominatarios o representantes legales, y cada uno de nosotros acuerda comunicarle a dicho cesionario o a su nominatario todos los hechos conocidos respecto a dichas invenciones o mejoras, dicha solicitud provisional, dicha solicitud de patente correspondiente y dicha Patente de Invención, testificar en cualquier procedimiento legal, firmar todos los documentos legales para ejecutar todos los descargos y solicitudes divisionales, continuadas, reexpediciones y extranjeras, hacer todos los juramentos legítimos, y en general hacer todo lo que sea posible para ayudar a

394

392

dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominatarios y representantes legales para obtener y ejecutar para su propio beneficio la protección de patente apropiada para dichas invenciones o mejoras en cualquiera y todos los países.

Y nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y a cualquier funcionario de un país o países extranjeros a los Estados Unidos cuyo deber es expedir patentes sobre cualquier solicitud como anteriormente se dijo, para que le expida a dicho cesionario, como cesionario de todo derecho, título e interés, cualquiera y todas las Patentes de Invención para dicha invención o mejoras, incluyendo cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que pudiesen expedirse y otorgarse sobre o como resultado de cualquier solicitud de patente anteriormente mencionada, de conformidad con los términos de este traspaso.

Y este Traspaso puede ser ejecutado en múltiples copias, cada una de las cuales se considerará como un original de este Traspaso. Adicionalmente, nosotros por el presente autorizamos a nuestros apoderados para que recojan las páginas de firmas de cada copia ejecutada y a adjunten aquellas páginas de firmas a una sola copia de este instrumento, copia y páginas de firmas adjuntas que constituirán un original de este Traspaso.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y sellos.

395

393

21 de abril de 2005 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Robert M. JONES

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Robert M. Jones,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2006

344

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Graeme SEMPLE

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Graeme Semple,

☒ a quien conozco personalmente
- O -
☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2006

397

395

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Yifeng XIONG

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Yifeng Xiong,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2008

398

398

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Young-Jun SHIN

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Young-Jun SHIN,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2008

397

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Albert S. REN

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Albert S. Ren,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2006

398

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Juerg LEHMANN

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Juerg Lehmann,

☒ a quien conozco personalmente
- O -
☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2008

401

3494

4 / 23 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Beatriz FIORAVANTI

Estado de Arizona)
) ss:
Condado de (ilegible))

El día 23 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Beatriz FIORAVANTI,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Sello Oficial
Connie L. Gogle
Notario Público – Estado de (ilegible)
Condado de (ilegible)
Mi Comisión Expira el 18 de agosto de (ilegible)

400

4 / 27 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Marc BRUCE

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

El día 27 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Marc Bruce,

☒ a quien conozco personalmente

- O -

☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2006

403

401

4 / 26 / 05 (firma: ilegible) (L.S.)
Fecha Jin Sun Karoline CHOI

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

El día 26 de abril de 2005, ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Jin Sun Karoline Choi,

☒ a quien conozco personalmente
- O -
☐ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria

que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Notario Público

Lori A. Linderman
Comisión # 1539809
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de diciembre de 2006

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

404

402

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. R. Grant

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office, Department of Commerce

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-sixth of October, 2006

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 07002723-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature: Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

A 1931830

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 24, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON April 29, 2005.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

P. R. Grant

P. R. GRANT
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Robert M. Jones	04/26/2005
Graeme Semple	04/26/2005
Yifeng Xiong	04/26/2005
Young-Jun Shin	04/26/2005
Albert S. Ren	04/26/2005
Juerg Lehmann	04/26/2005
Beatriz Floravanti	04/23/2005
Marc Bruce	04/27/2005
Jin Sun Karoline Choi	04/26/2005

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Arena Pharmaceuticals, Inc.
Street Address:	6166 Nancy Ridge Drive
City:	San Diego
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	92121

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	60577354

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (215)665-2013
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 215-665-2000
Email: jjiuliant@cozen.com
Correspondent Name: Cozen O'Connor
Address Line 1: 1900 Market Street
Address Line 4: Philadelphia, PENNSYLVANIA 19103

405

NAME OF SUBMITTER:	Michael P. Straher

Total Attachments: 11
source=60577354 assign#page1.tif
source=60577354 assign#page2.tif
source=60577354 assign#page3.tif
source=60577354 assign#page4.tif
source=60577354 assign#page5.tif
source=60577354 assign#page6.tif
source=60577354 assign#page7.tif
source=60577354 assign#page8.tif
source=60577354 assign#page9.tif
source=60577354 assign#page10.tif
source=60577354 assign#page11.tif

4pg

ASSIGNMENT

WHEREAS, we Robert M. JONES, of San Diego, California, Graeme SEMPLE, of San Diego, California, Yifang XIONG of San Diego, California, Young-Jun SHIN of San Diego, California, Albert S. REN, of San Diego, California, Juerg LEHMANNN, of San Diego, California, Beatriz FIORAVANTI of Tucson, Arizona, Marc A. BRUCE, of San Marcos, California, and Jin Sun Karoline CHOI, of San Diego, California, hereinafter referred to as the assignors, are the joint inventors and/or contributors of certain inventions or improvements for which we have filed a provisional application in the United States Patent and Trademark Office, identified as Serial No. 60/577,354 filed June 4, 2004, entitled "Substituted Aryl and Heteroaryl Derivatives as Modulators of Metabolism and the Prophylaxis and Treatment of Disorders Related Thereto"; and

WHEREAS, Arena Pharmaceuticals, Inc. hereinafter referred to as the assignee, of 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, a corporation of Delaware, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to the said inventions or improvements and in and to the said provisional application, and to any patent application(s) corresponding thereto, and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in any and all countries:

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) to each of us in hand paid by said assignee, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said assignors, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over to said assignee, the entire right, title and interest in and to said inventions or improvements and said provisional application and any and all corresponding patent application(s) and continuations, divisions and renewals of and substitutes for said corresponding patent application(s), and in, to and under any and all Letters Patent which may be granted on or as a result thereof in the United States and any and all other countries, and any reissue or reissues or extension or extensions of said Letters Patent, and assign to and authorize said assignee, to file in our names corresponding patent applications for Letters Patent in all countries, the same to be held and enjoyed by said assignee, its successors, assigns, nominees or legal representatives, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent respectively may be granted, reissued or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

AND we hereby covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith, and we further covenant and agree that we will each time request is made and without undue delay, execute and deliver all such papers as may be necessary or desirable to perfect the title to said inventions or improvements, said provisional application and said corresponding patent application(s) and said Letters Patent to said assignee, its successors, assigns, nominees, or legal representatives, and each of us agrees to communicate to said assignee or to its nominee all known facts respecting said inventions or improvements, said provisional application, said corresponding patent application(s) and said Letters Patent, to testify in any legal proceedings, to

sign all lawful papers to execute all disclaimers and divisional, continuing, reissue and foreign applications, to make all rightful oaths, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns, nominees and legal representatives to obtain and enforce for its or their own benefit proper patent protection for said inventions or improvements in any and all countries.

AND we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on any applications as aforesaid, to issue to said assignee, as assignee of the entire right, title and interest, any and all Letters Patent for said inventions or improvements, including any and all Letters Patent of the United States which may be issued and granted on or as a result of any corresponding patent application(s) aforesaid, in accordance with the terms of this assignment.

AND this Assignment may be executed in multiple counterparts, each of which shall be deemed to be an original of this Assignment. Additionally, we hereby authorize our attorneys to collect the signature pages of each executed counterpart and to attach those signature pages to a single copy of this instrument, which single copy and attached signature pages together shall constitute an original of this Assignment.

410

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and seals.

21st April 2005 — Robert M. JONES (L.S.)
Date

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lois A. Linderman, Notary Public personally appeared Robert M. Jones

☒ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LOIS A. LINDERMAN
Commission # 1539609
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

70.US1.PRO

PROVISIONAL APPLICATION
Joint Inventors/Contributors

4-26-05
Date

Graeme Semple (L.S.)
Graeme SEMPLE

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Lindorman, Notary Public personally appeared Graeme Semple

☑ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Lori A. L

Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539809
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

4/26/05
Date

Yifeng XIONG (L.S.)
Yifeng XIONG

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Linderman, Notary Public
personally appeared Yifeng Xiong

☒ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539609
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

4/26/05 — Young-Jun SHIN (L.S.)
Date

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Linderman, Notary Public personally appeared Young-Jun Shin

☑ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539809
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2006

4/26/05
Date

Albert S. REN (L.S.)

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Linderman, Notary Public personally appeared Albert S. Ren

☒ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539809
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2006

4/26/05
Date

Juerg LEHMANN (L.S.)

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Linderman, Notary Public personally appeared Juerg Lehmann

☑ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539609
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

04/23/05 Beatriz Figravanti (L.S.)
Date Beatriz FIGRAVANTI

STATE OF Arizona :
: ss.
COUNTY OF Pima :

On 23 April 2005 before me, Connie L. Cragle
Personally appeared Beatriz Figravanti

☐ personally known to me

-OR-

☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.
Connie L Cragle
Notary Public

04/27/05 Marc Bruce (L.S.)
Date Marc BRUCE

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 27, 2005 before me, Lori A. Linderman, Notary Public personally appeared Marc Bruce

☒ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Lori A.
Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539609
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

4/26/05
Date

Jin Sun Choi (L.S.)
Jin Sun Karoline CHOI

STATE OF California :
: ss.
COUNTY OF San Diego :

On April 26, 2005, before me, Lori A. Liderman, Notary Public personally appeared Jin Sun Karoline Choi

☒ personally known to me

-OR-

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

LORI A. LIDERMAN
Commission # 1539609
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

417

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 06-116221- -00000-0000
Fec: 2006-11-22 17:20:12 Usu: 2050 NUECHEALJUNES
Tra: 11 PATENTES
Cue: 370 PRIMERA JUDICIAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 419

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 7
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 385
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

420

418

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 421

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	06 118221
	Solicitud internacional	PCT/US2005/019318
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2511
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 02 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo