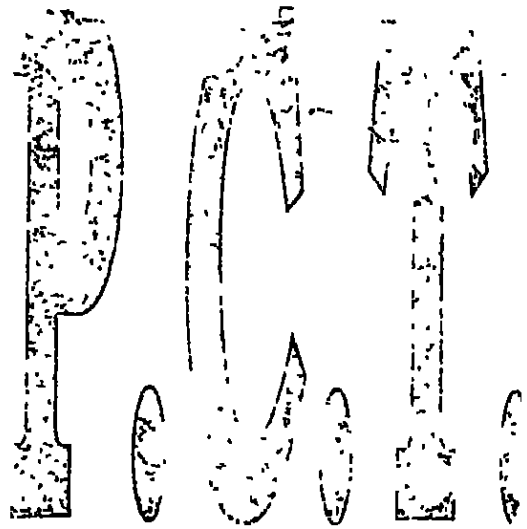


01-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-128320

54. TITULO "DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES
QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS
DE USO"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 231/12

A61K31/415 // A61K31/4155 // A61P3/10

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY,

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

72. BOGOTA, D.C. 21 DIC 2006

(SS)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128320- -00000-0000
Rec: 2006-12-21 10:24:12 Dep. 2020 NUCLEACIONES
FEB. 11 PATENTE
EVE 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fotos: 150

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MERCK & CO., INC.**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, Estado de New Jersey 07065-
0907, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono. 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA 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: **PARMEE, Emma, R., XIONG, Yusheng, GUO, Jian, LIANG, Rui y
BROCKUNIER, Linda**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/018828

Fecha: 31/05/05

Publicación Internacional No. WO 2005/121097 A3

Fecha: 22/12/05

⑥

Título (54)

**"DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES
COMPUESTOS Y METODOS DE USO"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/12 A61K 31/415 //A61K 31/4155
A61P 3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04/06/04

(31) Número de Solicitud

60/577,116

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 89 469

Fecha: 21/11/06

4

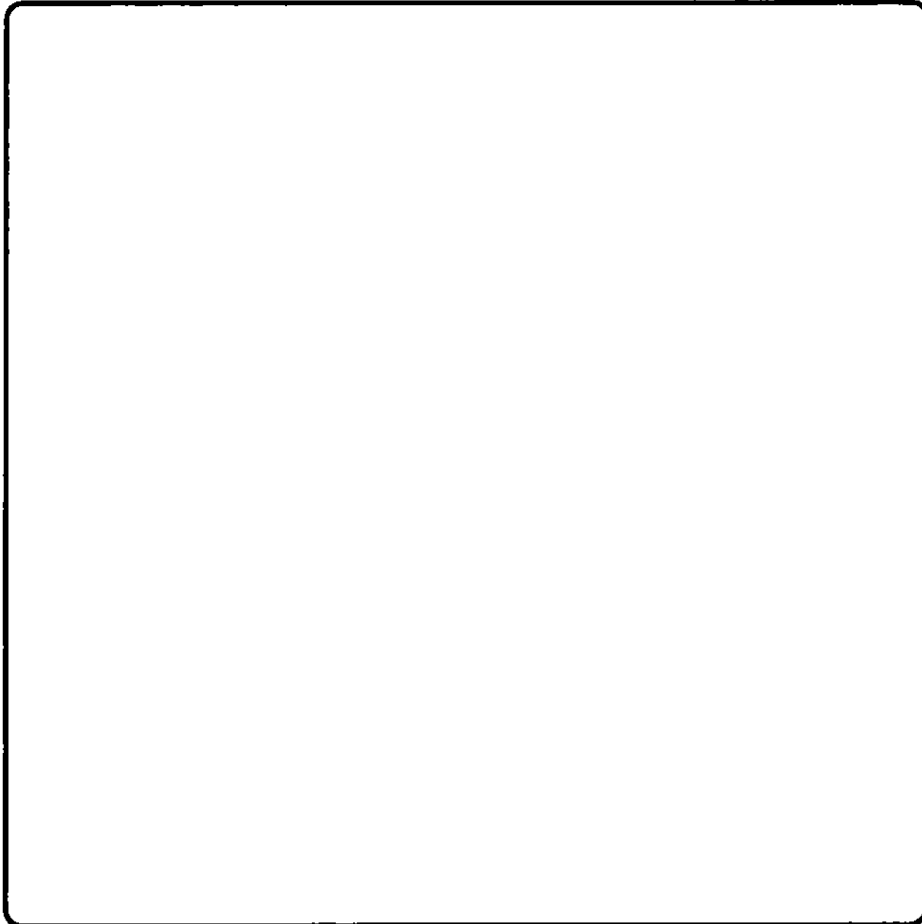
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDÁ RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128320- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 16:24.12 Dep. 2020 NUEVECELEACIONES
Lib 11 PATENTE IYU
Evo 3/8 FASE NACIONAL I
C.M. 411. DECEMATA Y M. - Calle 140 -

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89.469
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643019	21/11/2006	6,793,200.00

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

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

EN: 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 está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

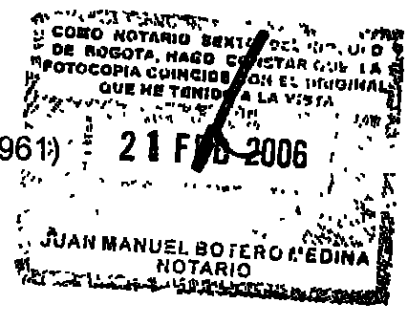
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1 Pais Estados Unidos de America



5

Este documento público

2 ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI

3 actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey

4 lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5 en Trenton, New Jersey

6 el día 14 de octubre, 2004

7 por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey

8 Número A210632

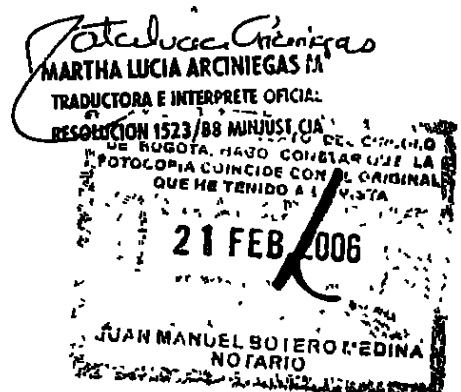
9 Sello/Estampilla

10 Firma (ilegible)

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

MU SI ASUME
RESPONSABILIDAD DE FI
2004 OCT 26 P 10:58
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA DC

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE QUE SE
HA HECHO LA TRADUCCION



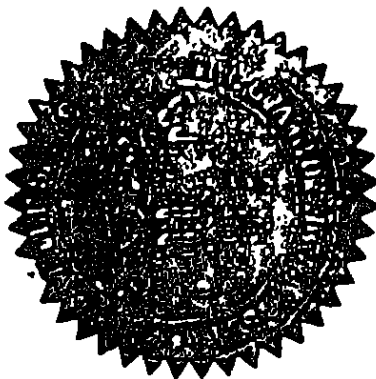
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

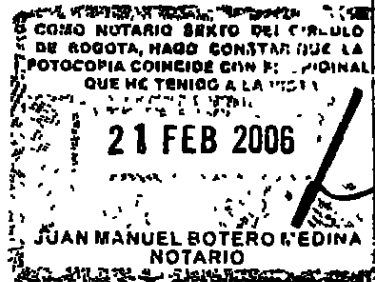
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

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



John E McCormac



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

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

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogota,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No
5-83, piso 6o, nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogota, 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
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos, formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones,
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley, recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado

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

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

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

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

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

Given and signed this 4th day of October, 2004

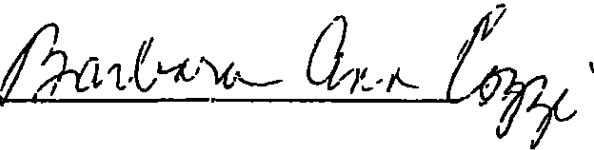
x Donna L Margiotta
Donna L Margiotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

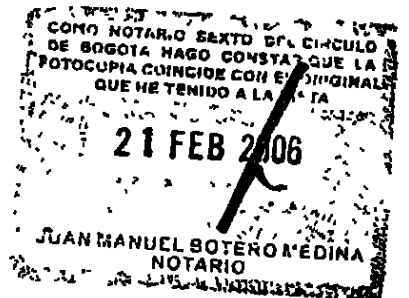
Estados Unidos de América
 Estado de New Jersey (ss)
 Condado de Union
 Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
 Donna L. Margiotto, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Gerente Senior, Administración
 de Patentes de Merck & Co., Inc.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Rahway, Condado de Union,
 Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un periodo de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado de
 New Jersey, Estados Unidos de América,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder, que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)



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

United States of America
 State of New Jersey (ss)
 County of Union
 On this 4th day of October, 2004,
 personally
 Came Donna L. Margiotto,
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that she is the Senior
 Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
 the company named within, a Corporation organized
 and existing under the laws of the State of New
 Jersey, United States of America, domiciled at the
 City of Rahway,
 County of Union, State of New Jersey,
 United States of America, legally constituted for a
 period of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the
 State of New Jersey, United States of America; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the
 Certificate of Incorporation of said Corporation filed
 and recorded at State of New Jersey, under date of
 April 28, 1959, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.



Extracto Publicación Folio 9.
Fujeta Blanca Folio 10
Fujeta amarilla Folio 11

9

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 PCT 21679Y	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/US2005/018828	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31/05/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/06/2004
Solicitante MERCK & CO., 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 5 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 Recuadro No 1

2 ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II)

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro 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 es para ser publicada con el resumen

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/018828

A CLASIFICACION DE MATERIA

C07D231/12 C07D405/04 A61K31/415 A61K31/4155

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 A61P

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

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

EPO-Interno, EMBASE, WPI Dato, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A,P	WO 2004/100875 A (MERCK & CO , INC; PARMEE, EMMA, R, KIM, RONALD, M, LIANG, RUI, CHANG,) 25 de Noviembre de 2004 (2004-11-25)	1-24
A,P	WO 2004/092146 A (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC, VAN ZANDT, MICHAEL,) 28 de Octubre de 2004 (2004-10-28)	1-24
A,P	WO 2004/069158 A (MERCK & CO , INC, PARMEE, EMMA, RAGHAVAN, SUBHAREKHA; BEESON, TERESA,) 19 de Agosto de 2004 (2004-08-19)	1-24
A,P	WO 2004/050039 A (MERCK & CO , INC, PARMEE, EMMA, R; ZHANG, FENGGOI, SHEN, DONG-MING, STE) 17 de Junio de 2004 (2004-06-17)	1-24

☒ 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

28 de Noviembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/12/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Frelon, D

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No PCT/US2005/018828
C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 02/08188 A (MERCK & CO , INC; ACTON, JOHN, J III, BLACK, REGINA MARIE, JONES, ANT) 31 de Enero de 2002 (2002-01-31) -----	1-24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2005/018828

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

El 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 16-24 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
- 2 ☐ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente.
- 3 ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6 4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 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/US2005/018828

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004100875 A	25-11-2004	NONE	
WO 2004092146 A	28-10-2004	AU 2004231106 A1	28-10-2004
WO 2004069158 A	19-08-2004	AU 2004210127 A1	19-08-2004
		CA 2513102 A1	19-08-2004
		EP 1590336 A2	02-11-2005
WO 2004050039 A	17-06-2004	AU 2003298889 A1	23-06-2004
		CA 2508581 A1	17-06-2004
		EP 1569915 A2	07-09-2005
WO 0208188 A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
		CA 2415742 A1	31-01-2002
		EP 1305285 A1	02-05-2003
		JP 2004513076 T	30-04-2004

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

Reply TO
Demand
Report By 14
2-12-06
R/S
no reply

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
UNITED STATES OF AMERICA

DEC 13 2005
KATHY KLECKOWSKI

REG
COORD
ATTORNEY
MAINTENANCE
CASE REFERENCE CLERK
OTHER

RICHARD C. BILLUPS
PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION
1/18/06
No
Reply TO
Written
Opinion
Demand
By
4-4-06

Applicant's or agent's file reference PCT 21679Y	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No PCT/US2005/018828	International filing date (day/month/year) 31/05/2005
Applicant MERCK & CO., INC.	

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

Filing of amendments and statement under Article 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, Facsimile 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 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication

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

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

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

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

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

RECEIVED
RICHARD C. BILLUPS

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When?

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

Either by 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 canceling 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.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21679Y	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US2005/018828	International filing date (day/month/year) 31/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/06/2004
Applicant MERCK & CO., 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 5 sheets



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

1 Basis of the report

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



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

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

2 ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II)

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

4 With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



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

5 With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6 With regard to the drawings,

- a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

- b ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/018828

18

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/12 C07D405/04 A61K31/415 A61K31/4155

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 A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
1 A,P	WO 2004/100875 A (MERCK & CO., INC; PARMEE, EMMA, R; KIM, RONALD, M; LIANG, RUI; CHANG,) 25 November 2004 (2004-11-25)	1-24
2 A,P	WO 2004/092146 A (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC; VAN ZANDT, MICHAEL,) 28 October 2004 (2004-10-28)	1-24
3 A,P	WO 2004/069158 A (MERCK & CO., INC; PARMEE, EMMA; RAGHAVAN, SUBHAREKHA; BEESON, TERESA;) 19 August 2004 (2004-08-19)	1-24
4 A,P	WO 2004/050039 A (MERCK & CO., INC; PARMEE, EMMA, R; ZHANG, FENGQI; SHEN, DONG-MING; STE) 17 June 2004 (2004-06-17)	1-24
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2005

Date of mailing of the international search report

12/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018828

19

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
5 A	WO 02/08188 A (MERCK & CO., INC; ACTON, JOHN, J. III; BLACK, REGINA MARIE; JONES, ANT) 31 January 2002 (2002-01-31) ----- 	1-24

2

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/018828

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

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

- 1 ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 16-24 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/018828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004100875 A	25-11-2004	NONE	
WO 2004092146 A	28-10-2004	AU 2004231106 A1	28-10-2004
WO 2004069158 A	19-08-2004	AU 2004210127 A1	19-08-2004
		CA 2513102 A1	19-08-2004
		EP 1590336 A2	02-11-2005
WO 2004050039 A	17-06-2004	AU 2003298889 A1	23-06-2004
		CA 2508581 A1	17-06-2004
		EP 1569915 A2	07-09-2005
WO 0208188 A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
		CA 2415742 A1	31-01-2002
		EP 1305285 A1	02-05-2003
		JP 2004513076 T	30-04-2004

(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 2005/121097 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:C07D 231/12 (2006 01) A61K 31/415 (2006 01)
C07D 405/04 (2006 01) A61K 31/4155 (2006 01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2005/018828

(22) Fecha de Registro Internacional:

31 de Mayo de 2005
(31.05 2005)

(25) Idioma de registro:

INGLES

(26) Idioma de Publicación:

INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/577,116 4 de Junio de 2004 (04 06 2004) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América). MERCK & CO., INC. [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente PARMEE, Emma, R [GB/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US) XIONG, Yusheng [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US) GUO, Jian [CN/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US) LIANG, Rui [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US) BROCK-UNIER, Linda [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(74) Representante común: MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase 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 (salvo que de otro modo indicado para cada clase de protección regional disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente 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) patente 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 la publicación del reporte de búsqueda Internacional:

16 de Febrero 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: DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE USO

(57) Resumen: Se revelan pirazoles que tienen unido un grupo naftilo. Los compuestos son útiles para tratar la diabetes de tipo 2 y condiciones relacionadas. También se incluyen composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/121097 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006 01) A61K 31/415 (2006 01)
C07D 405/04 (2006 01) A61K 31/4155 (2006 01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/018828

(22) International Filing Date: 31 May 2005 (31 05 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/577,116 4 June 2004 (04 06 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PARMEE, Emma, R. [GB/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); XIONG, Yusheng [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); GUO, Jian [CN/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); LIANG, Rui [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); BROCK-UNIER, Linda [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (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 February 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: PYRAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE

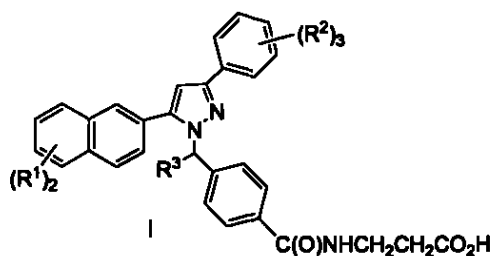
(57) Abstract: Pyrazoles having a naphthyl group attached are disclosed. The compounds are useful for treating type 2 diabetes and related conditions. Pharmaceutical compositions and methods of treatment are also included.

WO 2005/121097 A3

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

Cada R^1 es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,

(b) alquilo C_{1-6} o O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) fenilo opcionalmente sustituido como sigue. (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, S(O)_pR^5 , NO_2 o C(O)NR^6R^7 , (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;

cada R^2 se selecciona de R^1 como se define anteriormente, o se pueden tomar juntos 2 grupos R^2 para representar una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ,

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , y

R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , Arilo o Ar-alquilo C_{1-10} ;

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 , (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo, (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, S(O)_pR^5 , NO_2 o C(O)NR^6R^7 , (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 .

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo u OH; y (b) alquilo C_{1-4} u O-alquilo C_{1-4} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-3 grupos halo

4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 tomados juntos representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que: R^3 representa H o metilo

6. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:
un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,

(b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (i) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $S(O)_pR^5$, NO_2 o $C(O)NR^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;

cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 tomados juntos representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F; y

R^3 representa H o metilo;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , Arilo o Arilalquilo C_{1-10} .

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2

7. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que un R^1 representa H y el otro se selecciona de Cl, F, CF_3 u O-alquilo C_{1-3} ;

R^2 representa halo, CF_3 , O-alquilo C_{1-3} u OCF_3 , y

R^3 es H o metilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de las siguientes tablas:

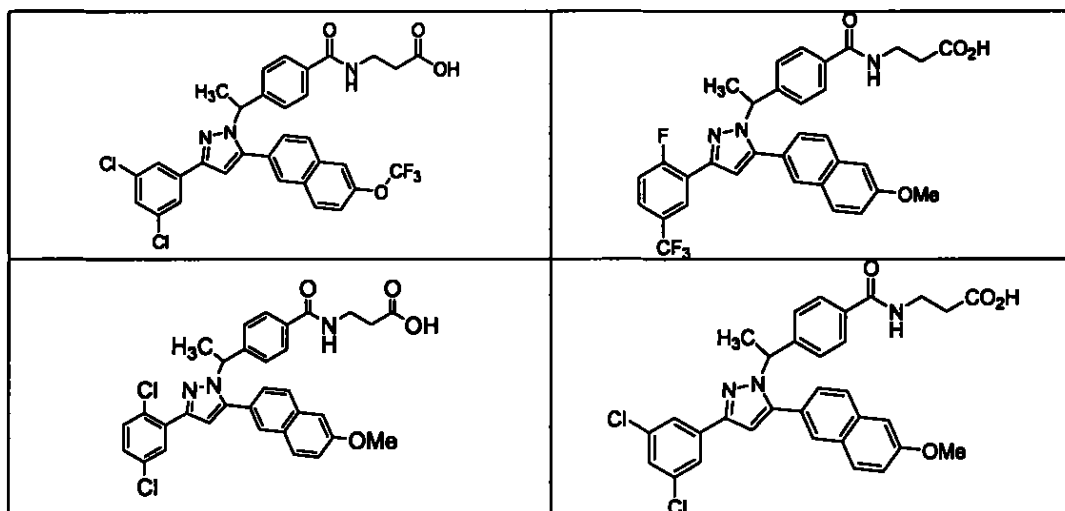
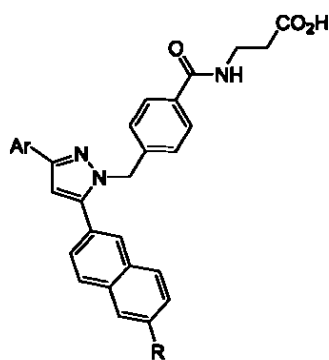


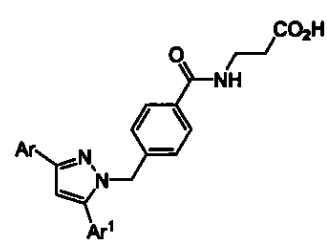
TABLE 1



5

Ar	R	Ar	R
3,5-diCF ₃ Ph	H	3,5-diClPh	H
3,5-diClPh	MeO	4-CF ₃ OPh	MeO
4-CF ₃ , 2-PrOPh	H	4-CF ₃ , 2-PrOPh	MeO
3,5-diClPh	CF ₃ O	4-CF ₃ OPh	CF ₃ O
4-CF ₃ , 2-PrOPh	CF ₃ O	3-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
2-CF ₃ OPh	MeO	2-EtOPh	MeO
2-F, 5-CF ₃ Ph	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO

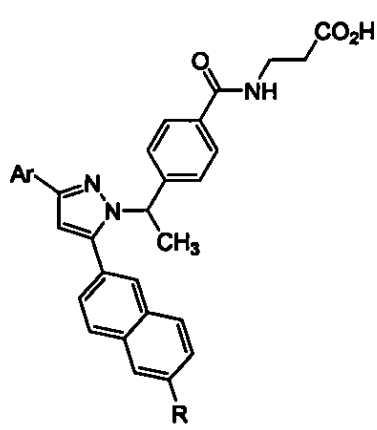
TABLA 2



Ar	Ar¹	Ar	Ar¹
3,5-diClPh		4-CF₃OPh	
4-CF₃, 2-PrOPh		3,5-diClPh	
3,5-diClPh			

5

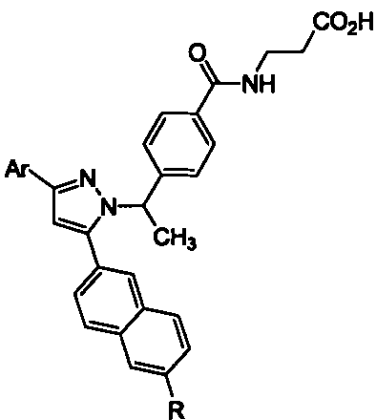
TABLA 3



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF₃O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF₃OPh	CF₃O	5-Cl, 2-CF₃OPh	MeO
3,5-diClPh	EtO	4-CF₃OPh	MeO
3,5-diClPh	CF₃	3,5-diClPh	Cl
5-Cl, 2-CF₃OPh	CF₃	5-Cl, 2-CF₃OPh	Cl
3,4-diClPh	MeO	3,4-diClPh	CF₃O

4-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3,4,5-triFPh	MeO	3,4,5-triFPh	CF ₃ O
3-CF ₃ OPh	MeO	3-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3-Cl, 4-FPh	MeO	3-Cl, 4-FPh	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	MeO	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	EtO	3-Cl, 4-FPh	EtO
3-Cl, 4-FPh	CF ₃	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃
3,4,5-triFPh	CF ₃	3-CF ₃ OPh	CF ₃
3,4-diClPh	CF ₃	2-F, 5-CF ₃ Ph	EtO
2-F, 5-CF ₃ Ph	CF ₃ O	3,5-diClPh	OH
4-CF ₃ , 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	4-CF ₃ , 2-EtOPh	MeO
4-CF ₃ , 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃
3-Cl, 4-FPh	Cl	2-F, 4-CF ₃ Ph	Cl
3,4,5-triFPh	Cl	3-CF ₃ OPh	Cl
4-Cl, 2-CF ₃ OPh	Cl	3,4-diClPh	Cl
3, 4-diFPh	MeO	5-Cl, 2-FPh	MeO
5-Cl, 2-FPh	CF ₃ O	3-Cl, 4-MeOPh	MeO
3-Cl, 4-EtOPh	MeO	3-Cl, 4-PrOPh	MeO
3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	MeO	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO
5-Cl, 2-MeOPh	MeO	5-Cl, 2-EtOPh	MeO
5-Cl, 2-PrOPh	MeO	5-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	2,5-diClPh	MeO
2,3,5-triClPh	MeO	3-Cl, 4-MeOPh	Cl
3-Cl, 4-EtOPh	Cl	3-Cl, 4-PrOPh	Cl
3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	Cl	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl
3-CF ₃ Ph	Cl	2,5-diFPh	MeO
2,5-diFPh	CF ₃ O	2,4,5-triFPh	MeO
2,4,5-triFPh	CF ₃ O	2-F, 5-CF ₃ Ph	Cl
4-Cl, 2-MeOPh	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
4-Cl, 2-PrOPh	Cl		

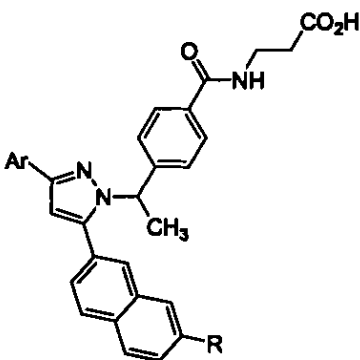
TABLA 4



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO
3,5-diClPh	MeO	3,5-diClPh	CF ₃
2,5-diClPh	MeO	2,3,5-diClPh	MeO

5

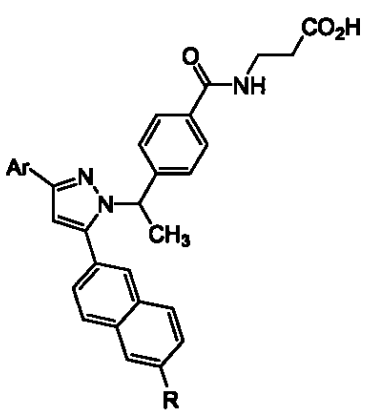
TABLA 5



Ar	R	Ar	R
3,5-diClPh	CF ₃ O	3,5-diClPh	CF ₃ O
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O
3,5-diClPh	CF ₃	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O		

10

TABLA 6



Ar	R	Ar	R
3,5-diClPh	H	4-CF ₃ OPh	H
4-CF ₃ OPh	EtO	4-Cl, 2-PrOPh	H
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	H		CF ₃ O
	MeO		H
	MeO		H
	CF ₃ O	4-ClPh	MeO
4- ^t BuPh	MeO	3-F, 4-EtOPh	MeO
3-F, 4-CF ₃ OPh	MeO	3,5-diFPh	MeO
4-FPh	MeO	3-EtOPh	MeO
3-Me, 4-FPh	MeO	3-F, 4-MeO	MeO
	MeO		MeO
2- ⁱ PrOPh	MeO	2-MeO, 4-FPh	MeO
3-ClPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2-CF ₃ OPh	MeO
2-FPh	MeO	3-Cl, 4-CF ₃ Ph	MeO
3-MePh	MeO	3-Cl, 4-CF ₃ OPh	MeO
4-Me, 2-MeOPh	MeO	5-F, 2-MeO	MeO

2,4-dClPh	MeO		
-----------	-----	--	--

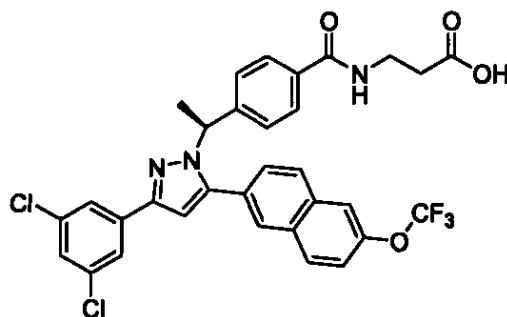
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éstos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de la siguiente tabla:

5

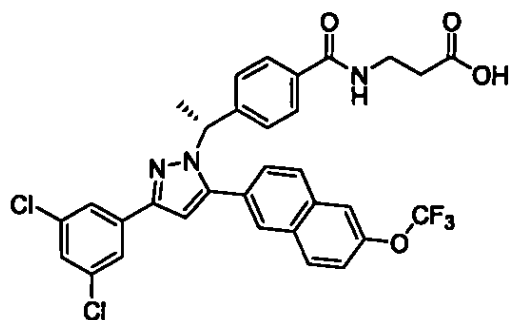
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éstos.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



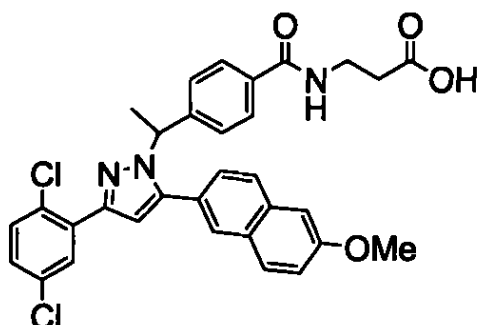
10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



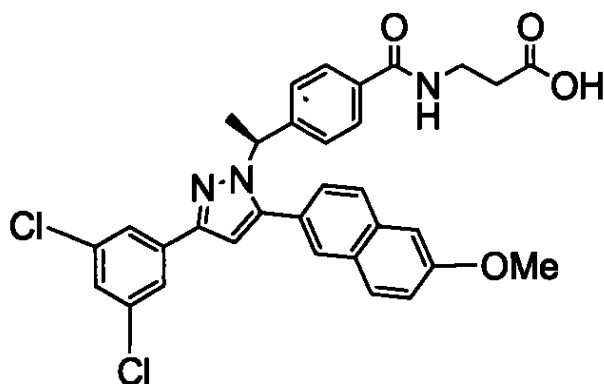
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

- 5 12. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



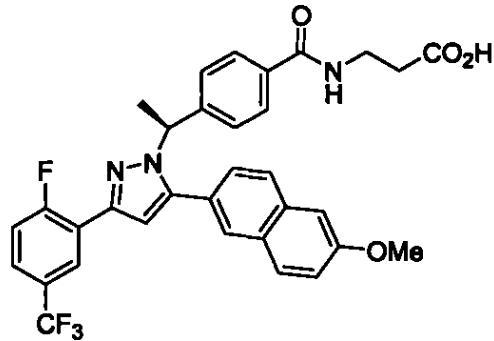
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste

13. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un procedimiento para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicha diabetes mellitus de tipo 2

17. Un procedimiento para retrasar la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para retrasar la aparición de dicha diabetes mellitus de tipo 2.

18. Un procedimiento para tratar hiperglicemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

19. Un procedimiento para tratar la diabetes mellitus no dependiente de insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto según la reivindicación 1.

20. Un procedimiento para tratar la obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar la obesidad.

21. Un procedimiento para tratar el Síndrome X en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar el Síndrome X.

22. Un procedimiento para tratar una alteración de lípidos seleccionada del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, y alto LDL en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicha alteración de lípidos.

5

23. Un procedimiento para tratar la aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad eficaz para tratar la aterosclerosis.

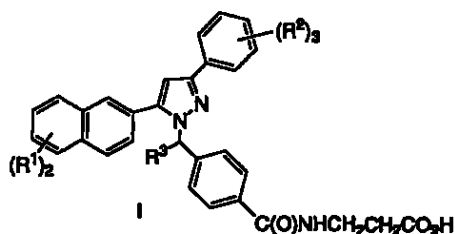
10

24. Un procedimiento para tratar una dolencia seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y alteraciones en las que la resistencia a insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto según la Reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicha dolencia.

15

WHAT IS CLAIMED IS:

1 A compound represented by formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

each R^1 is H or is selected from the group consisting of:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_2R^5 or NO_2 ,

(b) C_{1-6} alkyl or OC_{1-6} alkyl optionally substituted with: (1) 1-5 halo groups up to a perhaloalkyl group; (2) CO_2R^4 ; (3) phenyl optionally substituted as follows: (i) 1-5 halo groups, (ii) 1 CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_2R^5$, NO_2 or $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6R^7$ group, (iii) 1-2 C_{1-10} alkyl or alkoxy groups, each optionally substituted with: 1-5 halo, up to perhaloalkyl, and 1-2 OH or CO_2R^4 groups;

each R^2 is selected from R^1 as defined above, or 2 R^2 groups can be taken together to represent a fused 5-6 membered cyclic structure containing 1-2 oxygen atoms, and 1-2 carbon atoms each of which is optionally substituted with 1-2 F atoms;

R^3 is H or C_{1-3} alkyl;

R^4 is H, C_{1-6} alkyl, and

R^5 represents a member selected from the group consisting of: C_{1-10} alkyl, Aryl or Ar- C_{1-10} alkyl;

R^6 and R^7 each independently represent H or C_{1-3} alkyl, and p is 0, 1 or 2.

group.

2. A compound in accordance with claim 1 wherein:

one R^1 is H and the other is H or is selected from the group consisting of: (a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_2R^5 or NO_2 , (b) C_{1-6} alkyl or OC_{1-6} alkyl optionally substituted with: (1) 1-5 halo groups up to a perhaloalkyl group; (2) CO_2R^4 , (3) phenyl optionally substituted as follows: (i) 1-5 halo groups, (ii) 1 CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_2R^5$, NO_2 or $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6R^7$ group, (iii) 1-2 C_{1-10} alkyl or alkoxy groups, each optionally substituted with: 1-5 halo, up to perhaloalkyl, and 1-2 OH or CO_2R^4 groups.

3. A compound in accordance with claim 2 wherein one R^1 is H and the other is H or is selected from the group consisting of: (a) halo or OH; and (b) C_{1-4} alkyl or OC_{1-4} alkyl, each optionally substituted with: 1-3 halo groups.

4. A compound in accordance with claim 1 wherein each R^2 represents H or is selected from the group consisting of: (a) halo selected from Cl and F, (b) C_{1-6} alkyl or OC_{1-6} alkyl

optionally substituted with 1-3 halo groups, or two R² groups taken together represent a fused 5-6 membered cyclic structure containing 1-2 oxygen atoms, and 1-2 carbon atoms, each of which are optionally substituted with 1-2 F atoms.

5. A compound in accordance with claim 1 wherein: R³ represents H or methyl.

5

6. A compound in accordance with claim 1 wherein:

one R¹ is H and the other is H or is selected from the group consisting of:

(a) halo, OH, CO₂R⁴, CN, SO₂R⁵ or NO₂,

(b) C₁₋₆alkyl or OC₁₋₆alkyl optionally substituted with: (1) 1-5 halo groups up to a perhaloalkyl group; (2) CO₂R⁴; (3) phenyl optionally substituted as follows: (i) 1-5 halo groups, (ii) 1 CO₂R⁴, CN, S(O)_pR⁵, NO₂ or C(O)NR⁶R⁷ group, (iii) 1-2 C₁₋₁₀alkyl or alkoxy groups, each optionally substituted with: 1-5 halo, up to perhaloalkyl, and 1-2 OH or CO₂R⁴ groups;

each R² represents H or is selected from the group consisting of: (a) halo selected from Cl and F, (b) C₁₋₆alkyl or OC₁₋₆alkyl optionally substituted with 1-3 halo groups, or two R² groups taken together represent a fused 5-6 membered cyclic structure containing 1-2 oxygen atoms, and 1-2 carbon atoms, each of which are optionally substituted with 1-2 F atoms, and

15

R³ represents H or methyl;

R⁴ is H or C₁₋₆alkyl;

R⁵ represents a member selected from the group consisting of: C₁₋₁₀alkyl, Aryl or Ar-C₁₋₁₀alkyl;

20

R⁶ and R⁷ each independently represent H or C₁₋₃alkyl, and p is 0, 1 or 2.

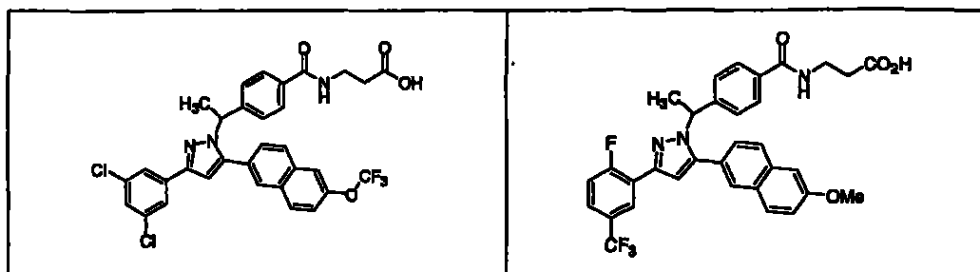
7. A compound in accordance with claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein one R¹ represents H and the other is selected from Cl, F, CF₃ or OC₁₋₃alkyl;

R² represents halo, CF₃, OC₁₋₃alkyl or OCF₃, and

R³ is H or methyl.

25

8. A compound in accordance with claim 1 selected from the following tables:



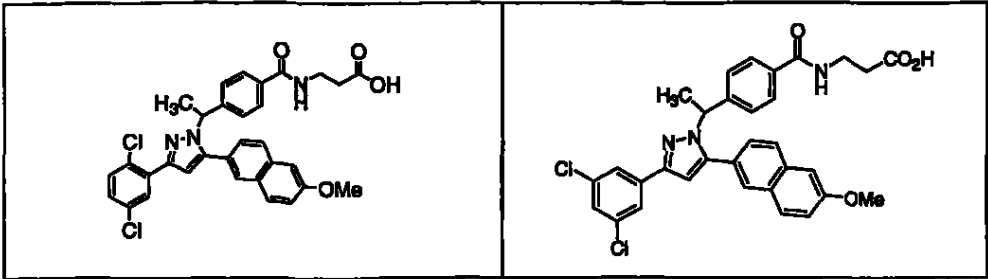
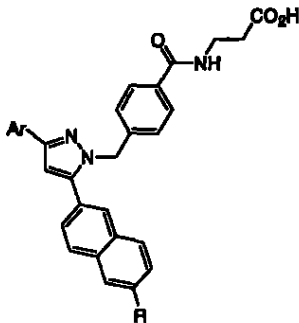


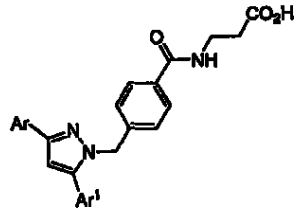
TABLE 1



Ar	R	Ar	R
3,5-diCF ₃ Ph	H	3,5-diClPh	H
3,5-diClPh	MeO	4-CF ₃ OPh	MeO
4-CF ₃ , 2-PrOPh	H	4-CF ₃ , 2-PrOPh	MeO
3,5-diClPh	CF ₃ O	4-CF ₃ OPh	CF ₃ O
4-CF ₃ , 2-PrOPh	CF ₃ O	3-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
2-CF ₃ OPh	MeO	2-EtOPh	MeO
2-F, 5-CF ₃ Ph	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO

5

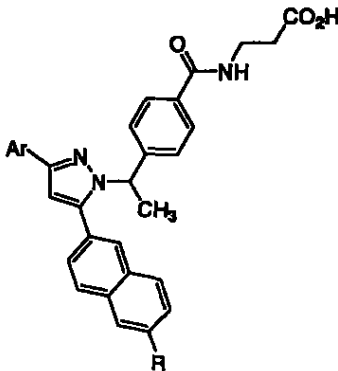
TABLE 2



Ar	Ar¹	Ar	Ar¹
3,5-diClPh		4-CF ₃ OPh	

4-CF ₃ , 2-PrOPh		3,5-diClPh	
3,5-diClPh			

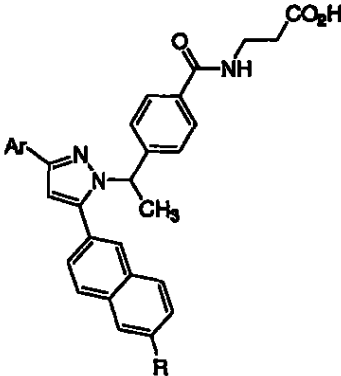
TABLE 3



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO
3,5-diClPh	EtO	4-CF ₃ OPh	MeO
3,5-diClPh	CF ₃	3,5-diClPh	Cl
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	Cl
3,4-diClPh	MeO	3,4-diClPh	CF ₃ O
4-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3,4,5-triFPh	MeO	3,4,5-triFPh	CF ₃ O
3-CF ₃ OPh	MeO	3-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3-Cl, 4-FPh	MeO	3-Cl, 4-FPh	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	MeO	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	EtO	3-Cl, 4-FPh	EtO
3-Cl, 4-FPh	CF ₃	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃
3,4,5-triFPh	CF ₃	3-CF ₃ OPh	CF ₃
3,4-diClPh	CF ₃	2-F, 5-CF ₃ Ph	EtO
2-F, 5-CF ₃ Ph	CF ₃ O	3,5-diClPh	OH
4-CF ₃ , 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	4-CF ₃ , 2-EtOPh	MeO
4-CF ₃ , 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃
3-Cl, 4-FPh	Cl	2-F, 4-CF ₃ Ph	Cl
3,4,5-triFPh	Cl	3-CF ₃ OPh	Cl
4-Cl, 2-CF ₃ OPh	Cl	3,4-diClPh	Cl
3, 4-diFPh	MeO	5-Cl, 2-FPh	MeO
5-Cl, 2-FPh	CF ₃ O	3-Cl, 4-MeOPh	MeO
3-Cl, 4-EtOPh	MeO	3-Cl, 4-PrOPh	MeO

3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	MeO	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO
5-Cl, 2-MeOPh	MeO	5-Cl, 2-EtOPh	MeO
5-Cl, 2-PrOPh	MeO	5-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	2,5-diClPh	MeO
2,3,5-triClPh	MeO	3-Cl, 4-MeOPh	Cl
3-Cl, 4-EtOPh	Cl	3-Cl, 4-PrOPh	Cl
3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	Cl	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl
3-CF ₃ Ph	Cl	2,5-diFPh	MeO
2,5-diFPh	CF ₃ O	2,4,5-triFPh	MeO
2,4,5-triFPh	CF ₃ O	2-F, 5-CF ₃ Ph	Cl
4-Cl, 2-MeOPh	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
4-Cl, 2-PrOPh	Cl		

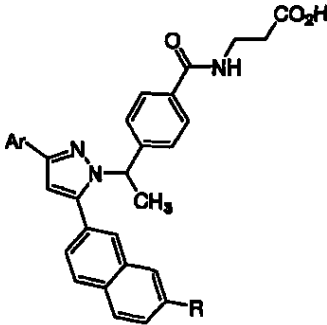
TABLE 4



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO
3,5-diClPh	MeO	3,5-diClPh	CF ₃
2,5-diClPh	MeO	2,3,5-diClPh	MeO

5

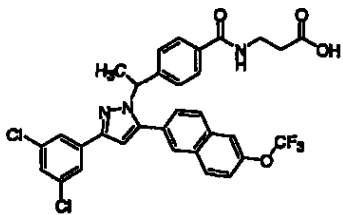
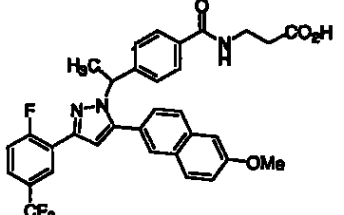
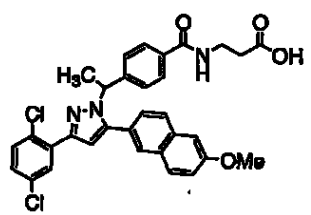
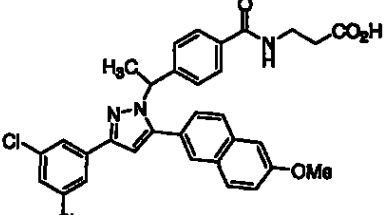
TABLE 5



4-Me, 2-MeOPh	MeO	5-F, 2-MeO	MeO
2,4-diClPh	MeO		

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

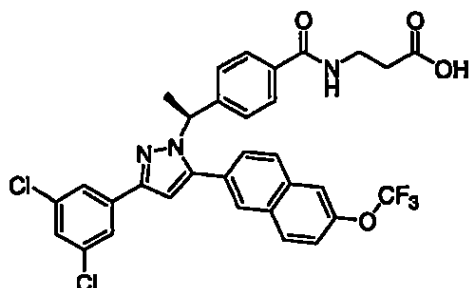
9. A compound in accordance with claim 1 selected from the following table:

5

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

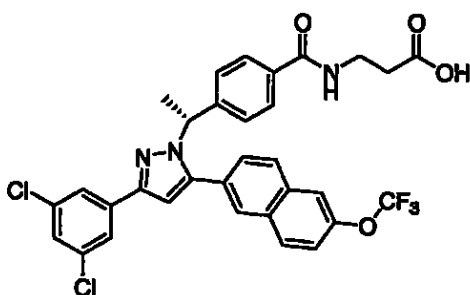
10. A compound in accordance with claim 1 represented by the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

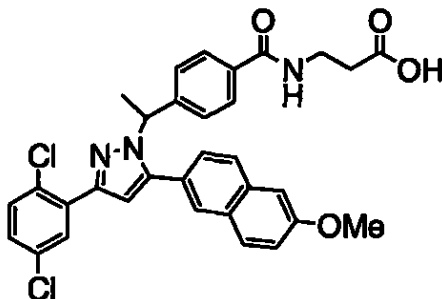
10

11. A compound in accordance with claim 1 represented by the structure:



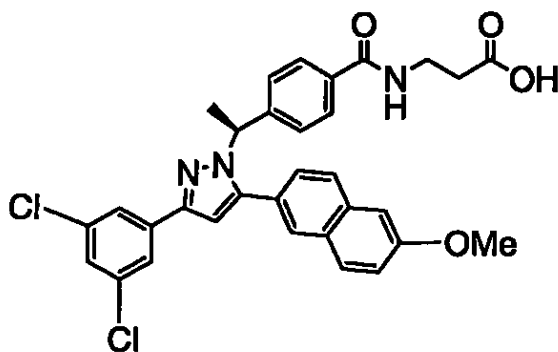
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

12. A compound in accordance with claim 1 represented by the structure



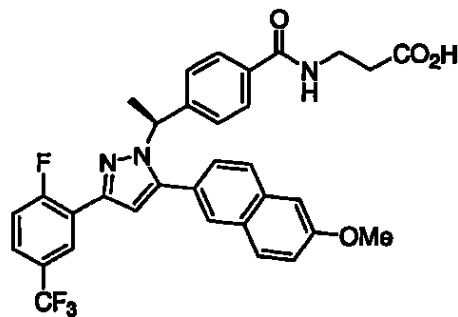
- 5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

13. A compound in accordance with claim 1 represented by the structure



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

14. A compound in accordance with claim 1 represented by the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 16. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat said type 2 diabetes mellitus.
17. A method of delaying the onset of type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to delay the onset of said type 2 diabetes mellitus.
- 10 18. A method of treating hyperglycemia, diabetes or insulin resistance in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient an effective amount of a compound in accordance with claim 1.
19. A method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient an anti-diabetic effective amount of a compound in accordance with claim 1.
- 15 20. A method of treating obesity in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat obesity.
- 20 21. A method of treating Syndrome X in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat Syndrome X.
22. A method of treating a lipid disorder selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat said lipid disorder.
- 25 23. A method of treating atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount effective to treat atherosclerosis.

24. A method of treating a condition selected from the group consisting of: (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a compound in accordance with Claim 1 in an amount that is effective to treat said condition.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

46

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT	
		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No PCT/US2005/018828	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31 05 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04 06 2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D231/12, C07D405/04, A61K31/415, A61K31/4155			
Solicitante MERCK & CO, INC			
1 Esta opinión 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 la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☒ Casilla No VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66 1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. 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 ISA: European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840		Funcionario Autorizado Frelon, D Teléfono No +49 30 25901-312	

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Enero de 2004)

48

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 ☒ No se ha considerado la validez de la reivindicación de la prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene una copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado o, cuando sea necesario, una traducción de esa solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido con base en el hecho de que la fecha relevante (Reglas 43bis.1 y 64.1) es la fecha de la prioridad reivindicada.
- 2 ☐ Esta opinión se ha establecido como si ninguna prioridad se hubiese reivindicado debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de la prioridad no es válida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los propósitos de esta opinión, se considera que la fecha de la presentación internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 16-24

porque

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. (con respecto a la aplicabilidad industrial) (Regla 67.1 (iv) PCT) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

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

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

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 16-24 respecto a la aplicabilidad industrial

- ☐ 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/US2005/018828

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

- 1 Afirmación
- Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-24

No Reivindicaciones
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-24

No Reivindicaciones
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-15

No Reivindicaciones

- 2 Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

- 1 Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70 10)
- y/o
- 2 Escritos no revelados (Reglas 43bis.1 y 70.9)
- ver forma 210

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de saber si las reivindicaciones son apoyadas completamente por la descripción, están hechas

ver hoja separada

Re Item III

Las reivindicaciones 16-24 están dirigidas a métodos para el tratamiento de un organismo humano o animal por cirugía o terapia. Estas reivindicaciones se relacionan con materia objeto que la ISA (Autoridad Internacional de Búsqueda, ISA por sus siglas en inglés) considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT.

Para la evaluación de si la materia objeto de las reivindicaciones 16-24 es industrialmente aplicable, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(i) del PCT). La patentabilidad también puede ser dependiente 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.

Bajo los términos de la Regla 39.1 (iv) del PCT, a la ISA no se le solicitó llevar a cabo una búsqueda de dichas reivindicaciones, pero como se indicó en el ISR (Reporte Internacional de Búsqueda, ISR por sus siglas en inglés), la búsqueda fue llevada a cabo con base en los efectos alegados de los compuestos. De manera similar, a la IPEA (Autoridad Internacional de Examen Preliminar, IPEA por sus siglas en inglés) (que es la ISA) no se le solicitó llevar a cabo un examen internacional preliminar de dichas reivindicaciones, pero así como para el ISR, el IPER se basará en los efectos alegados de los compuestos (Regla 67.1 (iv) del PCT).

Re Item V

1. Documentos citados

- D1: WO 2004/100875 (documento intermedio)
- D2: WO 2004/092146 (documento intermedio)
- D3: WO 2004/069158 (documento intermedio)
- D4: WO 2004/050039 (documento intermedio)
- D5: WO 02/08188

Los documentos intermedios D1 a D4 son relevantes para los propósitos de las Reglas 33.1c, 64.3 y 70.10 del PCT (ver sección VI), pero en vista de que los documentos de prioridad no estaban disponibles al momento de establecer la opinión escrita, no son tenidos en cuenta. Se ha asumido que todas las reivindicaciones disfrutan de los derechos de prioridad a partir de la fecha presentación de el(los) documento(s) de prioridad. Si posteriormente resulta que esto no es correcto, los documentos intermedios en el Reporte Internacional de Búsqueda (ISR) podrían volverse relevantes para evaluar si las reivindicaciones satisfacen los criterios establecidos en el Art. 33(1) del PCT.

Si la fecha de prioridad no es válida para toda la materia objeto reclamada, estos documentos podrían volverse arte previo relevante en una posible fase nacional/regional.

2. Novedad

El arte previo más cercano disponible, aparece en D5. Existen muchas diferencias estructurales de tal manera que la presente materia objeto reclamada es novedosa.

3. Nivel Inventivo

3.1 El problema subyacente de la presente solicitud es proveer derivados de pirazoles, útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y condiciones relacionadas.

3.2 El arte previo disponible no proporciona ninguna inventiva que pudiera, de alguna manera, dirigir a la persona versada en la materia hacia la presente invención. El nivel inventivo puede ser reconocido con base en el ensayo de enlace al receptor de Glucagón (página 62), el cual arroja valores de IC_{50} para los compuestos reivindicados desde 1 nM hasta 500 nM

3.3 Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, tal como se encuentran redactadas, no satisfacen completamente los requisitos del PCT. Particularmente, la protección que se busca, debería ser conforme a una fracción razonable de un alcance cubriendo solamente variantes y/o compuestos que resuelvan el problema subyacente de la invención (Art. 33(3) del PCT).

Es claro que el solicitante puede reclamar todas las modificaciones obvias de aquello que esté concretamente descrito y las variaciones alternativas deben estar sustentadas por la descripción. Las expresiones o términos abiertos y no limitantes como *aril*, *ar-C₁₋₁₀alquil* y

derivados de los mismos usados a lo largo de las reivindicaciones sin calificaciones definitivas adicionales extienden (irrealmente) el alcance de las reivindicaciones más allá de lo que en realidad ha sido verificado en los ejemplos presentados.

Los términos indefinidos hacen que el alcance no sea claro y no permiten circunscribir de manera correcta y específica un alcance en el cual se aplique la invención y para el cual la protección pueda ser concedida (ver también las normas del PCT C-III, 4.1 a 4.4, Regla 6.3 del PCT, características técnicas).

La pregunta es si se alcanza o no un efecto técnico por todas las realizaciones cubiertas por las reivindicaciones cuando este efecto técnico resulta ser la única razón para la alegada actividad inventiva de estos procesos. Una consecuencia es que las expresiones amplias (y más aún, las definiciones poco claras) son objetables bajo el Art. 33(3) del PCT.

El nivel inventivo requerido por el Art. 33(3) del PCT puede reconocerse solo para un alcance bien definido que abarca un dominio específico gracias a la generalización razonable de la invención, teniendo en cuenta la extensión de la ilustración de los ejemplos, el sustento de la descripción, la reproducibilidad y la viabilidad de la invención en todos sus aspectos. En otras palabras, la protección que se busca debe ser conforme a una fracción razonablemente amplia del alcance reivindicado, tal que comprenda solo los compuestos, sus variantes y equivalentes que resuelvan el problema subyacente de la invención (normas del PCT C-III, 6.1, 6.2 y 6.4).

Finalmente, las formulaciones abiertas y demasiado amplias pueden también llevar a especulaciones inaceptables de las personas versadas en la materia en relación con la propia invención y sus aspectos futuros; incluso puede sugerirse que el alcance reivindicado no se encuentra adecuadamente cubierto por la descripción y, particularmente, los ejemplos. Una concesión tendría un carácter especulativo sin nexo a un mérito inventivo real y por lo tanto privaría a cualquier tercero de una protección legítima para una invención genuina en relación con un objeto que no había sido descrito ni anticipado sino que habría sido apenas una hipótesis en el marco de la presente invención.

Las reivindicaciones deben modificarse de manera consecuente con el fin de señalar los límites necesarios del alcance de la invención, no solo para permitir que la persona versada en la materia reproduzca la invención, sino también para circunscribir el dominio químico y/o biológico particular en el que se aplique la invención, i.e. donde la actividad inventiva esté presente de manera creíble. Dado que las especies químicas

pueden definirse de manera precisa por la identidad y el número de los átomos involucrados, se hace necesario especificar las expresiones y términos disputados, mediante la incorporación de las definiciones dadas para los sustituyentes en la descripción.

Re Item VI

Solicitud No Patente No	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 2004/100875	25 11.2004	05 05 2004	09 05.2003
WO 2004/092146	28 10.2004	14 04 2004	14 04.2003
WO 2004/069158	19 08 2004	23.01 2004	27.01.2003
WO 2004/050039	17 05.2004	26.11 2003	04.12.2002

Re Item VIII

1. Dado que los ejemplos son, por definición, ilustrativos de la invención, normalmente no deben responder a limitaciones. Cualquier expresión o frase que pueda referirse a un grado de protección más allá de la invención actual, como "se contempla que numerosas realizaciones adicionales caen dentro de la invención", y "las reivindicaciones no están limitadas a las realizaciones específicas", son objetables.

La inserción de dichas frases sugeriría que la materia objeto como se ha revelado, no cubre de manera adecuada el alcance reclamado. Cualquier expresión que pueda ser interpretada como una extensión injustificada del alcance reivindicado, debe ser objetada. La descripción debe ser clara y suficiente por sí misma. Una medida preventiva de los límites del alcance es por lo tanto superflua e incluso engañosa dado que termina evitando una definición adecuada de la invención y abre vías para las especulaciones (de personas versadas en la materia) acerca de la propia materia objeto inventiva. Por consiguiente, cualquier elemento contra la claridad debe ser eliminado.

2. Adicionalmente, se observa que los términos y las expresiones como "por ejemplo", "etc", "y similares", usadas en las definiciones, no son específicas. Éstas no pueden servir como sustento para la invención y por ende, deben ser borradas.

Nótese que la expresión "*incorporado aquí como referencia*" (e.g. páginas 8 y 62) es irrelevante en una solicitud Europea y debe ser eliminada si se planea esta fase regional.

Las referencias a los métodos de tratamiento (páginas 5-10) como un aspecto de la invención, deben evitarse dado que la ISA considera que éstos están cubiertos por las disposiciones de la regla 67.1(iv) del PCT. La descripción puede redactarse para cumplir con los requisitos del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

55

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/018828

International filing date (day/month/year)
31.05.2005

Priority date (day/month/year)
04.06.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D231/12, C07D405/04, A61K31/415, A61K31/4155

Applicant
MERCK & CO, INC.

1 This opinion contains indications relating to the following items:

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

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

For further options, see Form PCT/ISA/220

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

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office - Gitschiner Str 103
D-10958 Berlin
Tel +49 30 25901 - 0
Fax +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Frelon, D

Telephone No +49 30 25901-312



56

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No
PCT/US2005/018828

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 43bis 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 43bis 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/US2005/018828

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

1 Statement			
Novelty (N)	Yes	Claims	1-24
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-24
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-15
	No	Claims	

2 Citations and explanations
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rules 43bis 1 and 70 10)
and / or
- 2. Non-written disclosures (Rules 43bis 1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

Re Item III

Claims 16-24 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. They relate to subject-matter considered by the ISA to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 16-24 on the question whether their subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT). 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.

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an International preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER will be based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

Re Item V**1. Cited documents**

- D1: WO 2004/100875 (intermediate document)
- D2: WO 2004/092146 (intermediate document)
- D3: WO 2004/069158 (intermediate document)
- D4: WO 2004/050039 (intermediate document)
- D5: WO 02/08188

The intermediate documents D1 to D4 are relevant for the purposes of Rules 33 1c, 64.3 and 70.10 PCT (see section VI), but since the priority documents are not available at the time of establishing the written opinion, they are not taken into account. It is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document(s). If it later turns out that this assumption is not correct, the intermediate document in the International Search Report (ISR) could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Art. 33(1) PCT.

If the priority date is not valid for the complete claimed subject-matter, this document may become relevant prior art in a possible regional/national phase

2. Novelty

The closest available prior art appears in D5. There are many structural differences such that the presently claimed subject-matter is novel.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide pyrazoles derivatives useful in the treatment of type 2 diabetes mellitus and related conditions.

3.2 The prior art available does not give any inventive which would in some way direct a skilled person towards the present invention. On the basis of the Glucagon receptor binding assay (page 62) which gives a IC_{50} from 1 nM to 500 nM for the claimed compounds, an inventive step can be acknowledged.

3.3 The Applicant's attention is drawn to the fact that the claims as presently drafted do not fully satisfy PCT requirements. Particularly, the protection which is sought should comply with a reasonable breadth of a scope covering only variants and/or compounds which solve the problem underlying the invention (Art. 33(3) PCT)

It is realized that the Applicant is entitled to claim all **obvious** modifications of what was concretely described and that alternative variations have to be supported by the description. Open and non limitative expressions or terms like *aryl*, *ar-C₁₋₁₀alkyl* and

derivatives thereof used throughout the claims without further definitive qualifications extend (irrealistically) the scope of the claims beyond what has actually been verified in the worked examples on file.

Undefined terms render the claims **obscure in scope** and do not allow to correctly and specifically circumscribe a scope where the invention applies and for which protection can actually be granted (see also PCT Guidelines C-III, 4.1 to 4.4, rule 6.3 PCT, technical features).

The question is whether or not a technical effect is to be achieved by all the embodiments covered by the claims when this technical effect turns out to be the sole reason for the alleged inventiveness of these processes. A consequence is that broad expressions (and even more, unclear definitions) are objectionable under Art.33(3) PCT.

The inventive step required by Art. 33(3) PCT can be acknowledged only for a well-defined scope embracing a specific domain thanks to a reasonable generalisation of the very invention, taking into account the extent of the illustration of the examples, the support of the specification, the reproducibility and the feasibility of the invention in all its aspects. In other words, the protection which is sought should comply with a reasonably broad claimed scope such that it comprises only compounds, their variants and equivalents which solve the problem underlying the invention (PCT guidelines C-III, 6.1, 6.2 and 6.4).

Finally, open and too broad formulations may also lead to unacceptable **speculations** from the skilled people as to the very invention and its future aspects; it may even suggest that the claimed scope is not properly covered by the description and, particularly, the examples. A grant would have a **speculative** character with no link to an actual inventive merit and therefore would deprive any third party from a legitimate protection for a genuine invention in relation with an object which was neither described nor even foreseen but would have only been a hypothesis in the frame of the present invention.

The claims must be amended consequently in order to show the necessary limits of the scope of the invention in order, not only to allow a skilled person to reproduce the invention but also, to circumscribe the particular chemical and/or biological domain where the invention applies to, *i.e.* where the inventiveness is credibly present. As chemical species

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

International application No

PCT/US2005/018828

can be precisely defined by the identity and the number of the atoms involved, it is necessary to specify the disputed expressions and terms by means of the incorporation of the definitions of the substituents given in the specification

Re Item VI

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2004/100875	25.11.2004	05.05.2004	09.05.2003
WO 2004/092146	28.10.2004	14.04.2004	14.04.2003
WO 2004/069158	19.08.2004	23.01.2004	27.01.2003
WO 2004/050039	17.05.2004	26.11.2003	04.12.2002

Re Item VIII

1. Since examples are, by definition, illustrative of the invention, they normally should not serve any limiting purpose. Any expression or sentence which may refer to an extent of protection beyond the actual invention like "numerous other embodiments are contemplated as falling within the invention", and "the claims are not limited to the specific embodiments" are objectionable.

The insertion of such sentences would suggest that the subject-matter as presently disclosed does not cover properly the claimed scope. Any expression which can be interpreted as an unjustified extension of the claimed scope should be objected. The specification should be clear and sufficient by itself. A precautionary measure on the limits of the scope is therefore superfluous and even misleading as it finally prevents a proper definition of the invention and opens the way to speculations (of skilled persons) about the very inventive subject-matter. Consequently any element against clarity has to be deleted.

2. It is additionally noted that the terms and/or expressions like "for example", "etc", "and the like" used in the definitions are unspecific. They cannot serve as a support for the invention and therefore should be deleted.

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

International application No.

PCT/US2005/018828

Note that the expression "*hereby incorporated by reference*" (e.g. pages 8 and 62) is irrelevant in a European application and should be deleted if this regional phase is planned.

References to methods of treatment (pages 5-10) as an aspect of the invention must be avoided since they are considered by the ISA to be covered by the provisions of rule 67.1(iv) PCT. The description can be redrafted in order to fulfil the PCT requirements

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

65

DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y
METODOS DE USO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

5

Se revelan pirazoles que tienen unido un grupo naftilo. Los compuestos son útiles para tratar la diabetes de tipo 2 y condiciones relacionadas. También se incluyen composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento.

65

TÍTULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE USO

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de pirazol, composiciones que contienen tales compuestos y diferentes métodos de tratamiento relacionados con la diabetes mellitus de tipo 2 y condiciones relacionadas.

10

La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad que deriva de múltiples factores causantes y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en estado de ayuno o después de una administración de glucosa durante un test de tolerancia a la glucosa oral. La diabetes mellitus de Frank (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre >126 mg/dL en estado de ayuno) se asocia con la morbilidad y mortalidad cardiovascular aumentadas y prematuras, y está relacionada directa e indirectamente con diferentes condiciones metabólicas, incluyendo alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas.

15

Los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus de tipo 2), aproximadamente el 95% de pacientes con diabetes mellitus, presentan con frecuencia niveles elevados de lípidos en suero, como colesterol y triglicéridos, y tienen perfiles pobres de lípidos en sangre, con niveles elevados de colesterol LDL y bajos niveles de colesterol HDL. Los que padecen diabetes mellitus de tipo 2 tienen por tanto un riesgo elevado de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo enfermedad de corazón coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión (por ejemplo, presión de la sangre $> 130/80$ mmHg en estado de reposo), nefropatía, neuropatía y retinopatía.

20

25

Los pacientes que tienen diabetes mellitus de tipo 2 característicamente presentan niveles de insulina en plasma elevados comparados con los pacientes no diabéticos, estos pacientes han desarrollado una resistencia a la estimulación por insulina del metabolismo de glucosa y lípidos en los tejidos sensibles a insulina principales (tejidos del músculo, del hígado y adiposo). Así, la diabetes de Tipo 2, al menos al principio en la progresión natural de la enfermedad, se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina más que por la disminución de la producción de insulina, dando como resultado la captación, la oxidación y almacenaje insuficientes de la glucosa en el músculo, la represión inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo, y un exceso de producción de glucosa y secreción por el hígado. El efecto neto de la disminución de la sensibilidad a la insulina es un elevado nivel de insulina circulante en la sangre sin la

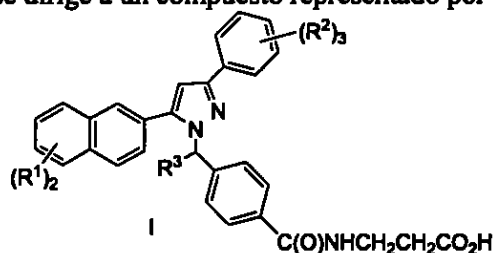
30

apropiada reducción de la glucosa en plasma (hiperglucemia). La hiperinsulinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión y puede contribuir también a enfermedad vascular

El glucagón hace de hormona reguladora principal atenuando el efecto de la insulina en su inhibición de la gluconeogénesis del hígado y es secretada normalmente por células alfa en las isletas pancreáticas en respuesta a la caída de los niveles de glucosa en sangre. La hormona se une a receptores específicos en células del hígado que desencadenan la glicogenolisis y un aumento de la gluconeogénesis mediante eventos mediados por AMPc. Estas respuestas generan glucosa (por ejemplo producción de glucosa hepática) para ayudar a mantener la euglucemia evitando que los niveles de glucosa en sangre caigan significativamente. Además de niveles elevados de insulina circulante, los diabéticos de tipo 2 tienen niveles elevados de glucagón en plasma y tasas aumentadas de producción de glucosa hepática. Los antagonistas del glucagón son útiles al mejorar la respuesta a la insulina en el hígado, disminuyendo la tasa de gluconeogénesis y glicogenolisis y bajando la tasa de salida de glucosa hepática dando como resultado una disminución de los niveles de glucosa en plasma.

15 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un compuesto representado por la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

cada R^1 es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,

(b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con: (i) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo, (ii) CO_2R^4 , (iii) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, NO_2 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , opcionalmente sustituido cada uno con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;

cada R^2 se selecciona de R^1 como se define anteriormente, o 2 grupos R^2 pueden tomarse juntos para representar una estructura cíclica fusionada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , y

R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , Arilo o Ar-alquilo C_{1-10} ;

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se describe en la presente invención usando los términos definidos a continuación salvo que se especifique de otra forma.

“Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq/c”, como alcoxi, alcanilo y similares, se refiere a cadenas de carbono que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas, o combinaciones de éstas, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Si no se especifica número, se consideran 1-10 átomos de carbono para los grupos alquilo lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. El cicloalquilo es un subconjunto del alquilo, si no se especifica el número de átomos, se consideran 3-10 átomos de carbono, formando anillos carbocíclicos 1-3 que se fusionan. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares.

“Alquenilo” se refiere a cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de éstas. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

“Alquinilo” se refiere a cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de éstas. Los ejemplos de alquinilo incluyen etnilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

“Ariilo” (Ar) se refiere a anillos aromáticos mono y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y similares. “Ariilo” también incluye anillos monocíclicos fusionados a un grupo ariilo. Los ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares.

“Heteroarilo” (HAR) se refiere a un anillo o sistema de anillos aromáticos mono o bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Los ejemplos incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo y similares. El heteroarilo incluye también grupos aromáticos heterocíclicos fusionados a heterociclos que no son aromáticos o parcialmente aromáticos y

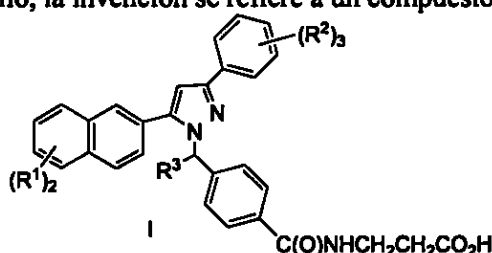
grupos heterocíclicos aromáticos fusionados a anillos cicloalquilo. El heteroarilo también incluye dichos grupos en forma cargada, por ejemplo, piridinio.

"Heterociclilo" (Hetcy) se refiere a anillos y sistemas de anillos saturados mono y bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, teniendo cada uno de los anillos de 3 a 10 átomos en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahidrohidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolilo, y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, como 2- ó 4-piridonas unidas mediante el nitrógeno o N-sustituidas-(1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas (uracilos N-sustituidos). Los heterociclilos incluyen además dichos radicales en forma cargada, por ejemplo, piperidinio

"Halógeno" (Halo) incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando R^1 es diferente a H, se puede unir al grupo naftilo en cualquier punto de unión disponible.

En su aspecto más amplio, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula I:



o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

cada R^1 es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,

(b) alquilo C_{1-6} o O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (i) 1-5 grupos halo hasta grupo perhaloalquilo; (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, NO_2 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;

cada R^2 se selecciona de R^1 como se define anteriormente, o se pueden tomar juntos 2 grupos R^2 para representar una estructura cíclica fusionada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , y

R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , arilo o Ar-alquilo C_{1-10} ;

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en el que un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, $S(O)_pR^5$ o NO_2 ,

5 (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con: (i) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $S(O)_pR^5$, NO_2 o $C(O)NR^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 .

10 Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en el que un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por (a) halo o OH; y (b) alquilo C_{1-4} o O-alquilo C_{1-4} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.

15 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en el que cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} o O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 juntos representan una estructura cíclica fusionada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F.

20 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en el que R^3 representa H o metilo.

Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en el que:

25 un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por:

(a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,

(b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con: (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo, (2) CO_2R^4 , (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 , NO_2 o $C(O)NR^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;

30 cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por (a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 juntos representan una estructura cíclica fusionada de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F,

35

R³ representa H o metilo;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C₁₋₁₀, Arilo o Aralquilo C₁₋₁₀;

5 R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representan H o alquilo C₁₋₃, y p es 0, 1 ó 2.

Incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éstos, en el que un R¹ representa H y el otro se selecciona de Cl, F, CF₃ u O-alquilo C₁₋₃; y R² representa halo, CF₃, O-alquilo C₁₋₃ u OCF₃, y R³ es H o metilo

10 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a
15 dicho paciente un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar la diabetes mellitus de tipo 2.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto como se describe anteriormente según la fórmula I en una cantidad
20 que es eficaz para retrasar la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de la hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como se describe anteriormente según la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar la hiperglucemia, la diabetes o la resistencia a
25 insulina.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto según la fórmula I como se describe anteriormente

30 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de la obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula I como se describe anteriormente en una cantidad que es eficaz para tratar la obesidad

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento del Síndrome
35 X en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente

un compuesto según la fórmula I como se describe anteriormente en una cantidad que es eficaz para tratar el síndrome X.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una alteración de lípidos seleccionada del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como se describe anteriormente con respecto a la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar dicha alteración de lípidos.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de la aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula I como se describe anteriormente en una cantidad eficaz para tratar la aterosclerosis.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y alteraciones en las que la resistencia a insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto según la fórmula I descrita anteriormente en una cantidad que es eficaz para tratar dicha condición.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y alteraciones en las que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto según la fórmula I como se describe anteriormente en una cantidad que es eficaz para retrasar la aparición de dicha condición

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para reducir el riesgo de desarrollar una condición seleccionada del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7)

hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y alteraciones en las que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha dolencia.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y alteraciones en las que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, y un compuesto seleccionado del grupo constituido por.

(a) inhibidores de DPP-IV, como los compuestos revelados en la Patente Número US 6,699,871B1 concedida el 2 de marzo de 2004, incorporada por referencia en la presente invención; (b) sensibilizadores a la insulina seleccionados del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas, (c) insulina y miméticos de la insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de la alfa glucosidasa; (f) otros antagonistas del receptor de glucagon; (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP; (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; (j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotínico alcohol, ácido nicotínico y sales de los mismos, (iv) PPAR alfa agonistas, (v) PPAR alfa/gamma doble agonistas, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA-colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR; (k) PPAR delta agonistas; (l) compuestos antiobesidad, (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal; (n) agentes antiinflamatorios excluyendo glucocorticoides; (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-IB), y (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1, como rimonabant y los revelados en el documento WO03/077847A2, publicado el 25 de septiembre de 2003, y en el documento WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005, incorporados por referencia en la presente invención.

administrándose dichos compuestos al paciente en cantidades que son eficaces para tratar dicha dolencia.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para reducir el riesgo de desarrollar una condición seleccionada del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas condiciones que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo constituido por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

Todavía incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es simvastatina

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la absorción de colesterol. Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un inhibidor de la absorción de colesterol en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, y un inhibidor de la absorción del colesterol.

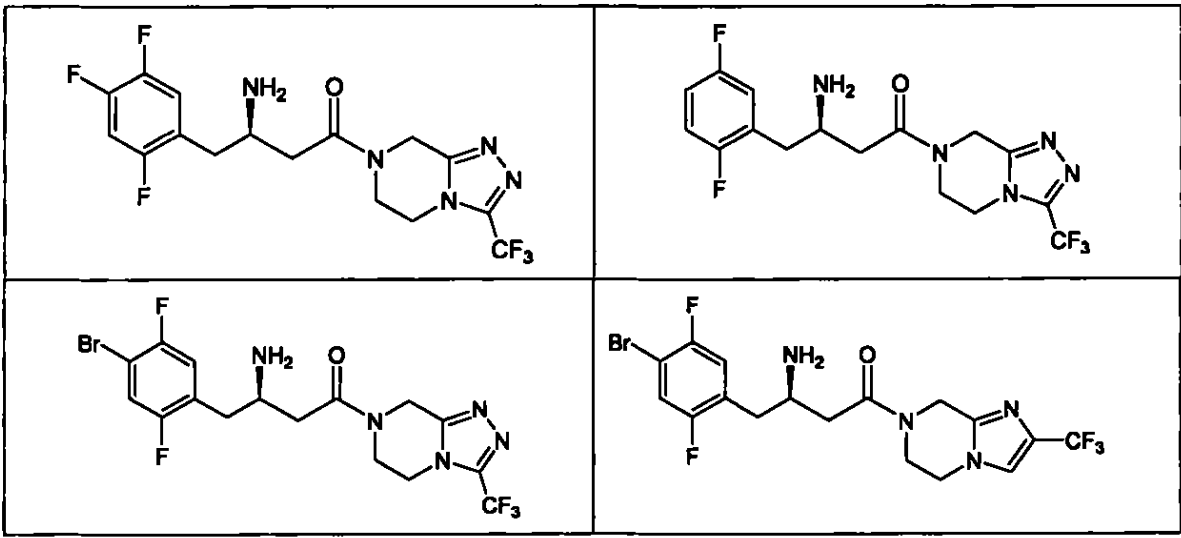
Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, y un inhibidor de la absorción del colesterol, en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente; (2) un compuesto seleccionado del grupo constituido por (a) inhibidores de DPP-IV, como los revelados en la patente Número US 6,699,871B1 concedida el 2 de marzo de 2004; (b) sensibilizadores a la insulina seleccionados del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas; (c) insulina y miméticos

76

de la insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de la alfa glucosidasa; (f) otros antagonistas del receptor de glucagon, (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP; (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; (j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo
 5 constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotil alcohol, ácido nicotínico y sales de éste, (iv) PPAR alfa agonistas, (v) PPAR alfa/gamma doble agonistas, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR, (k) PPAR delta agonistas, (l) compuestos antiobesidad; (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal, (n) agentes antiinflamatorios diferentes a
 10 glucocorticoides, (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-IB); y (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1, como rimonabant, y los revelados en el documento WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y en el documento WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005 y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica que es de interés está compuesta por un compuesto de fórmula I
 15 como se describe en la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un inhibidor de DPP-IV seleccionado del grupo constituido por:



20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éstos en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra composición farmacéutica que es de particular interés está compuesta por un compuesto de fórmula I como se describe en la presente invención, o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, en combinación con un antagonista/agonista inverso del receptor CB1, en combinación con un

78

77

vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1 que son de particular interés en la invención descrita en la presente memoria incluyen rimonabant, los siguientes que se revelan en el documento WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003:

- (1) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (2) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (7) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (8) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenil-propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(6-metil-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(feniloxi)-2-metilpropanamida;
- (11) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(5-trifluorometilpiridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (12) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida,
- (13) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (15) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (17) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (18) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (20) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tuofen-3-il)propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (22) *N*-[3-(4-metil-fenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluorometil-feniloxi)-2-metilpropanamida,

77

- (23) *N*-[3-(4-fluoro-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-oxipiridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- 5 (25) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (26) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(1-indolinil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (27) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(*N*-metil-anilino)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida,
- 10 (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluorometil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (30) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (31) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (32) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (33) *N*-[2-(3-cianofenil)-1-metil-heptil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (34) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (35) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida,
- 25 y en el documento WO05/000809 publicado el 6 de enero de 2005, que incluye los siguientes.
- 3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo
- 1-{-[1-(4-clorofenil)gentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol
- 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxil-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo
- 30 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo
- 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo
- 3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo
- 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo y
- 35

5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo,

así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable

5 Isómeros ópticos – Diastereómeros – Isómeros geométricos – Tautómeros

Muchos de los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y se dan así como racémicos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención incluye todas las formas isoméricas mencionadas de los compuestos, en forma pura así como en mezclas.

10 Algunos de los compuestos descritos en la presente invención contienen dobles enlaces olefinicos, y salvo que se especifique de otro modo, quiere decir que incluyen los isómeros geométricos tanto E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en la presente invención pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, a los que se hace referencia como tautómeros. Un ejemplo tal puede ser una cetona y su forma de enol conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de éstos están incluidos en los compuestos de Fórmula I

15 Sales y Solvatos

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula I se incluyen en la presente invención. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables sustancialmente no tóxicos que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, así como sales que se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que se obtienen de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, zinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales que se obtienen de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se dan de forma natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico,

metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

Son particularmente preferidos los ácidos cítricos, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

5 Los solvatos como se usan en la presente invención se refieren al compuesto de fórmula I o a una sal de éste, en asociación con un solvente, como agua. Los ejemplos representativos incluyen hidratos, hemihidratos, trihidratos y similares.

Las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Esta invención se refiere a un procedimiento para antagonizar o inhibir la producción o actividad del glucagon, mediante la reducción de gluconeogénesis y gliconeogénesis, y la concentración de glucosa en plasma.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de estados de enfermedad en mamíferos asociados a niveles elevados de glucosa, comprendida por la combinación del compuesto de fórmula I con los materiales del vehículo para proporcionar el medicamento.

Intervalos de dosis

La dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I, por supuesto variará con la naturaleza o gravedad de la condición que se va a tratar, el compuesto particular seleccionado y su ruta de administración. Variará también según la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. En general, el intervalo de dosis diario está dentro del intervalo que va desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferentemente aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg por kg, y más preferentemente 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos. Los términos "cantidad eficaz", "cantidad eficaz anti-diabética" y los otros términos que aparecen a lo largo de la solicitud se dirigen a la cantidad del compuesto que se va a usar en referencia a los intervalos de dosis suministrados, teniendo en cuenta cualquier variación necesaria fuera de estos intervalos, como determine el médico experto.

25 Las dosis representativas de los compuestos de fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables, para adultos varían desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1,0 g al día, preferentemente aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, en dosis únicas o divididas. Las dosis representativas de los compuestos usados en combinación con los compuestos de fórmula I son conocidas, o la determinación de éstas entra dentro del nivel de experiencia en la materia, teniendo en cuenta la descripción proporcionada en la presente invención.

35 Cuando se emplea administración intravenosa u oral, un intervalo de dosis representativo varía desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg (preferentemente desde 0,01 mg hasta

aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día, y más preferentemente, aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal por día.

Cuando se usan en combinación con otros agentes, las dosis expuestas anteriormente para el antagonista del glucagon se proporcionan junto con la dosis habitual para la otra medicación. Por ejemplo, cuando se incluye un inhibidor de DPP-IV como los revelados en la Patente Número US 6,699,871B1, el inhibidor de DPP-IV se puede usar en una cantidad que varía desde aproximadamente 1,0 mg hasta tan elevada como aproximadamente 1000 mg, preferentemente aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 250 mg, y en particular, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg administrados en dosis diarias únicas o en dosis divididas según resulte apropiado. De forma similar, cuando se usa el antagonista del glucagon en combinación con un antagonista/agonista inverso del CB1, el antagonista/agonista inverso del CB1 puede usarse en una cantidad que varía desde tan baja como aproximadamente 0,1 mg hasta tan elevada como aproximadamente 1000 mg, más particularmente, en una cantidad que varía desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 100 mg, e incluso más particularmente, en una cantidad desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 10 mg, administrada en dosis diarias únicas o en dosis divididas según resulte apropiado. Los ejemplos de dosis de antagonistas/agonistas inversos de CB1 incluyen 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg.

Composiciones farmacéuticas

Como se menciona anteriormente, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición" abarca un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s) e inerte(s), (excipientes farmacéuticamente aceptables) que hacen el vehículo, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, acomplexación o agregación de dos o más de los ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones entre ingredientes. Preferentemente la composición está comprendida por un compuesto de Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2, en combinación con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

Puede emplearse cualquier ruta de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse oral, rectal, tópicas, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Los ejemplos de formas de dosis incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares, siendo preferidos los comprimidos orales.

Al preparar composiciones orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes,

agentes colorantes y similares, en el caso de líquidos orales, por ejemplo, suspensiones, jarabes y soluciones; o vehículos como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares en el caso de sólidos orales, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Se prefieren las preparaciones orales sólidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidad de dosis oral más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosis comunes establecidas anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse también mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración como los descritos en las Patentes de números US 3.845 770; US 3 916 899; US 3.536.809; US 3 598.123; US 3 630.200 y US 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas como cápsulas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento farmacéutico aceptable. Todos estos procedimientos incluyen la etapa de combinar el(los) ingrediente(s) activo(s) con los componentes vehículo. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el/los ingrediente(s) activo(s) con un componente de vehículo líquido o sólido, finamente dividido, y después, si es necesario, manipulando la mezcla en la forma de producto deseada. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeado. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo polvo o gránulos de flujo libre, que contienen el/los activo(s) mezclados opcionalmente con uno o más excipientes, por ejemplo, ligantes, lubricantes, diluyentes, surfactantes y dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido inerte. Deseablemente, cada comprimido puede contener desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1,0 g del ingrediente activo y cada cápsula contiene desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosis farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I:

Suspensión inyectable (mL)	mg/mL	Comprimido	Mg / comprimido
Compuesto de fórmula I	10,0	Compuesto de fórmula I	25,0
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
Tween 80	0,5	Povidona	14,0
Alcohol bencílico	9,0	Almidón pregelatinizado	4,35

Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
Agua para inyección	d.t. 1,0 ml	Total	500 mg

Cápsula	Mg/cápsula	Aerosol	Por bote
Compuesto de fórmula I	25,0	Compuesto de Fórmula I	250 mg
Lactosa	735	Lecitina, NF Liq.conc.	1,2 mg
Estearato de Mg	1,5	Triclorometano, NF	4,025 g
Total	600 mg	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Terapia de combinación

Como se describe previamente, los compuestos de Fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/ retraso de la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2, así como otras enfermedades y condiciones descritas en la presente invención, para los que son útiles los compuestos de Fórmula I

Pueden administrarse otros fármacos, mediante una ruta Y en una cantidad usada comúnmente, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica de combinación que contiene los otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que alternativamente contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de Fórmula I, administrados bien por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen pero no se limitan a: (a) biguanidas (por ejemplo, buformina, metformina, fenformina), (b) agonistas de PPAR (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona), (c) insulina, (d) somatostatina, (e) inhibidores de la alfa glucosidasa (por ejemplo voglibosa, miglitol, acarbosa), (f) inhibidores de DPP-IV, como los desvelados en la Patente Número US 6,699,871B1 concedida el 2 de marzo de 2004 (g) moduladores de LXR y (h) secretagogos de insulina (por ejemplo acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, glicazida, glimerpirida, glipizida, gliquidina, glisoxepid, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, nateglinida y repaglinida), e inhibidores de CB1, como rimoncibant y los compuestos revelados en el documento WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y en el documento WO05/000809 A1 publicado el 6 de enero de 2005

La proporción en peso del compuesto de Fórmula I y el segundo ingrediente activo se puede variar dentro de amplios límites y depende de la dosis eficaz de cada ingrediente activo. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula I se combina con un agonista de PPAR la proporción en peso del compuesto de Fórmula I y el agonista de PPAR variará

generalmente desde aproximadamente 1000 l hasta aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente 200 l hasta aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de Fórmula I y otros ingredientes activos generalmente estarán también dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo

- 5 Para productos de combinación, el compuesto de fórmula I puede combinarse con cualquier otro ingrediente activo y después añadirse a los ingredientes vehículo; alternativamente puede variarse el orden de mezcla.

- Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen: (1) un compuesto de acuerdo con la fórmula I, (2) un compuesto seleccionado de grupo constituido por: (a) inhibidores de DPP-IV; (b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo constituido por: (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas, (c) insulina y miméticos de la insulina; (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; (e) inhibidores de la α -glucosidasa; (f) antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1, (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor GLP-1; (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP, (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; (j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) sequestrantes, (iii) nicotil alcohol, ácido nicotínico y sales de éste, (iv) PPAR alfa agonistas, (v) PPAR alfa/gamma doble agonistas, (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA colesterol aciltransferasa, (viii) antioxidantes y (ix) moduladores de LXR; (k) PPAR delta agonistas; (l) compuestos antiobesidad; (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal; (n) agentes antiinflamatorios diferentes a glucocorticoides; y (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B), (p) antagonistas/agonistas inversos de CB1 y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse según los esquemas generales proporcionados a continuación, teniendo en cuenta los ejemplos específicos que se proporcionan. A lo largo de los esquemas de síntesis, se usan abreviaturas con los significados siguientes salvo que se indique de otra

- 25 forma:

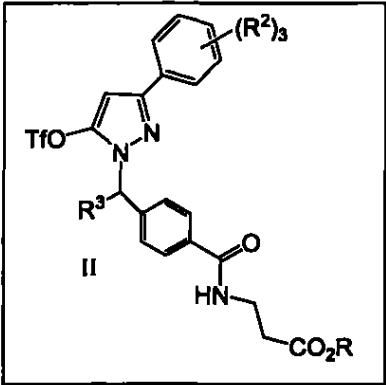
Bu= butilo, t-Bu= t-butilo	Bn y Bnzl= bencilo
BOC, Boc= t-butiloxycarbonilo	CBZ, Cbz= Benciloxycarbonilo
COD= ciclooctadieno	DCM=diclorometano
CDI= carbonil diimidazol	DIAD=diisopropilazodicarboxilato
DCC= dicitclohexilcarbodiimida	DMAP= 4-Dimetilaminopiridina
DIEA=diisopropiletilamina	DMPU=1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona
DMAC=dimetilacetamida	EtOH=etanol
DMF=N,N-dimetilformamida	Espectro de masas FAB=espectroscopía de masas de bombardeo de átomos rápida
Et-OAc= Acetato de etilo	HPLC=cromatografía líquida de alta eficiencia

eq.= equivalente(s)	LAH=hidruro de litio y aluminio
HOAc= ácido acético	MTBE= metil t-butil éter
HOBT, HOBt=Hidroxibenzotriazol	MeCN, CH ₃ CN= acetonitrilo
MeOH= metanol	TFA=ácido trifluoroacético
Me=Metilo	NMe ₂ =dimetilamino
PBS= buffer de fosfato salino	2ClPh=2-clorofenilo
Ph=Fenilo	IPA= isopropanol
THF= Tetrahidrofurano	Py, Pyr= Piridilo
C ₆ H ₁₁ =ciclohexilo	iPAc= acetato de isopropilo
iPr=isopropilo	RT= temperatura ambiente
2,4-diClPh=2,4-diclorofenilo	

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según la metodología destacada en los siguientes esquemas sintéticos generales.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos pueden prepararse a partir del intermediario II (*vide infra*),

5



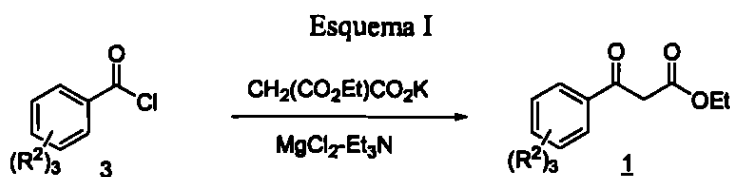
en el que R² y R³ son como se define anteriormente y R representa un grupo alquilo.

Los compuestos II, pueden a su vez prepararse mediante condensación del β-cetoéster 1 y bencilhidracina 2. Los compuestos como 1 están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la materia.

15

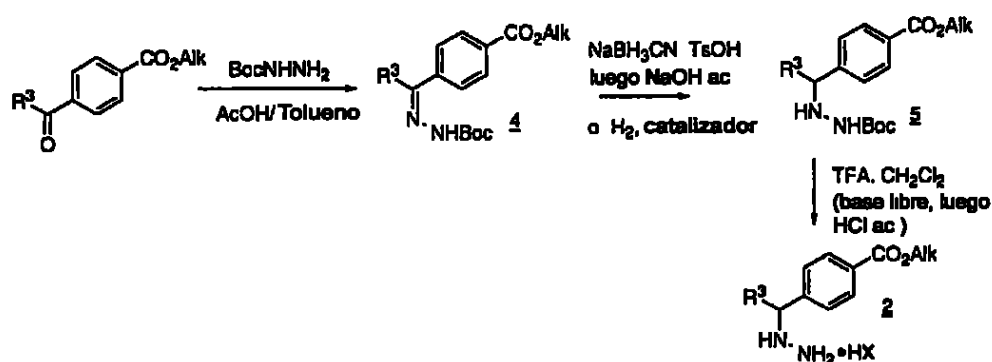
En el Esquema 1 se ilustra una ruta y se describe en Clay y col , *Synthesis*, 1993, 290 El cloruro de ácido 3, que puede estar disponible de comercialmente o prepararse fácilmente a partir del correspondiente ácido carboxílico mediante tratamiento de cloruro de tionilo a temperaturas elevadas o cloruro de oxalilo en un solvente como cloruro de metileno en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se trata con etilmalonato de potasio y cloruro de magnesio en presencia de una base como trietilamina en un solvente aprótico como acetato de etilo durante 1-16 h para dar el cetoéster 1

20



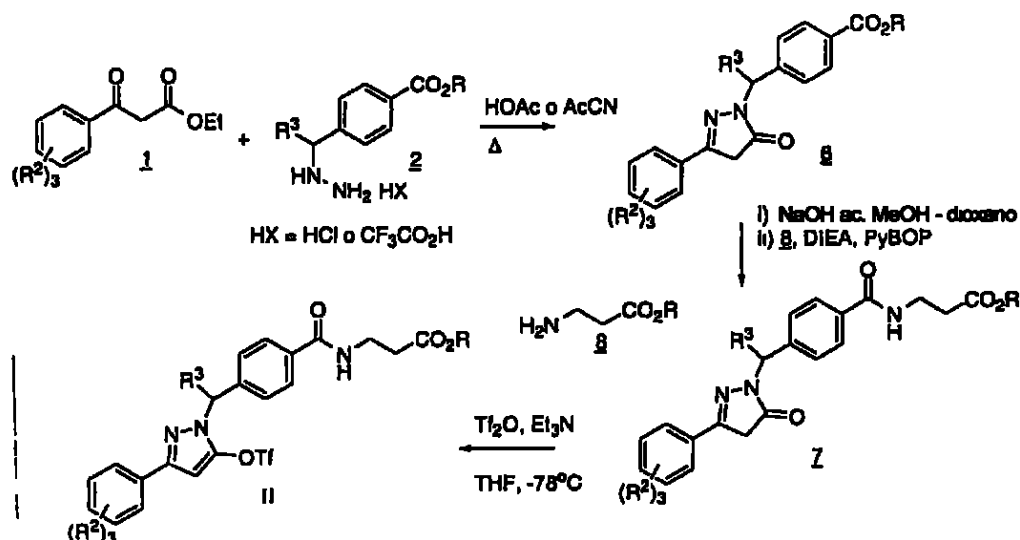
La bencil hidracina **2** puede prepararse a partir del carbonilo análogo correspondiente mediante condensación con *tert*-butilcarbazato en presencia de ácido acético en un solvente no polar como tolueno a temperaturas elevadas durante 16 a 24 h, Esquema 2. El intermediario **4** se reduce después con un agente reductor de hidruro como ciano borohidruro de sodio y un equivalente de ácido p-toluensulfónico, que debe añadirse gota a gota. Alternativamente, se puede usar ácido acético como co-solvente en lugar de ácido toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo en un solvente polar aprótico como tetrahidrofurano (THF) durante 16-48h a temperatura ambiente. Después de la etapa acuosa, el complejo de borano puede descomponerse añadiendo despacio una disolución acuosa de hidróxido de sodio u otra base fuerte para dar el carbamato **5** (véase Calabretta y col., *Synthesis*, 1991, 536). La desprotección del grupo BOC se efectúa mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 0,25-2h. La reacción se puede llevar a cabo con o sin la adición de triisopropilsilano. La hidracina **2** se puede usar como su sal de trifluoroacetato directamente a partir de la desprotección, o bien se puede preparar la base libre y aislarse el material como la sal clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso y evaporación del solvente. En el caso (R^3 no H) que el intermediario **5** contenga un centro quiral, los enantiómeros pueden resolverse en este punto mediante cromatografía usando una fase estacionaria homoquiral. Alternativamente, la hidrazona **4** se puede reducir directamente con hidrógeno y un catalizador quiral como complejo de rodio DuPHOS como se describe en Burk y col., *Tetrahedron*, 1994, 50, 4399. El solvente usado para la reacción generalmente fue un alcohol como 2-propanol y se usó presión elevada de hidrógeno. Esta reacción daría un material de enantioselectividad enriquecida que podría purificarse después mediante cromatografía quiral como se describe anteriormente.

Esquema 2



La condensación del β -cetoéster **1** y la bencil hidracina **2** descrita en el Esquema 3 se lleva a cabo calentando los dos componentes en un solvente como ácido acético o acetonitrilo durante 1-8h para dar la pirazolona **6**. La elaboración en este punto a éster de β -alanina **7** se puede conseguir mediante saponificación del éster **6** usando una base como litio acuoso o hidróxido de sodio en un solvente polar como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de solventes similares. El acoplamiento del éster **8** se alcanza entonces usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un solvente como N,N-dimetilformamida o cloruro de metileno durante 3 a 48 horas a temperatura ambiente para dar el compuesto **7**. La pirazolona **7** se trata después con anhídrido triflico en un solvente aprótico polar como THF en presencia de una base como trietilamina a -78°C hasta temperatura ambiente para dar el intermediario II. El producto se purifica de los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W.C. Still y col, *J Org Chem.*, 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los intermedios se consigue de la misma forma. Si el intermediario II es racémico (es decir R^3 no es hidrógeno), el compuesto puede resolverse mediante HPLC quiral usando condiciones de fase normal o bien de fluido supercrítico.

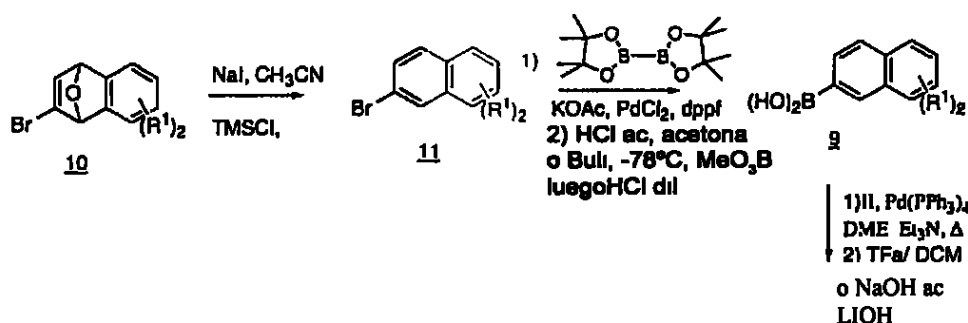
Esquema 3



Los productos finales I pueden entonces prepararse acoplando el intermediario II a un ácido naftil bórico **9**. Estos compuestos son accesibles comercialmente, o pueden prepararse a partir de materiales comerciales. Una ruta de éstas se ilustra en el Esquema 4, se prepara el intermediario tricíclico **10** según Schlosser y col, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 3991. Este puede entonces aromatizarse mediante tratamiento con yoduro de sodio en un solvente aprótico como acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de

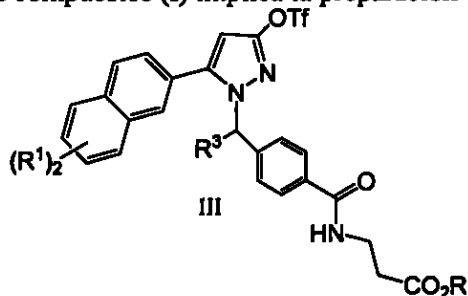
trimitilsililo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 a 5 h para dar bromuro 11. Éste puede convertirse entonces en ácido bórico mediante tratamiento con bis(pinacolato)diboro, acetato de potasio y catalizador de paladio como cloruro de paladio II y un ligando como difenil fosfito ferroceno (dppf). La reacción se calienta en solvente polar aprótico como DMSO durante 1-5h, seguido por la ruptura del éster de boronato mediante tratamiento con ácido diluido como ácido clorhídrico en un solvente como una cetona durante un tiempo prolongado. Una ruta alternativa al ácido bórico implica el tratamiento del haluro de naftilo 11 con una base fuerte como butil litio en un solvente polar aprótico como THF a bajas temperaturas seguido por la adición de un borato de trialquilo como borato de trimetilo. La reacción se agita unas 1-5 h adicionales calentando hasta temperatura ambiente, seguido por la inactivación con ácido diluido como ácido clorhídrico diluido antes del aislamiento del intermediario 9.

Esquema 4



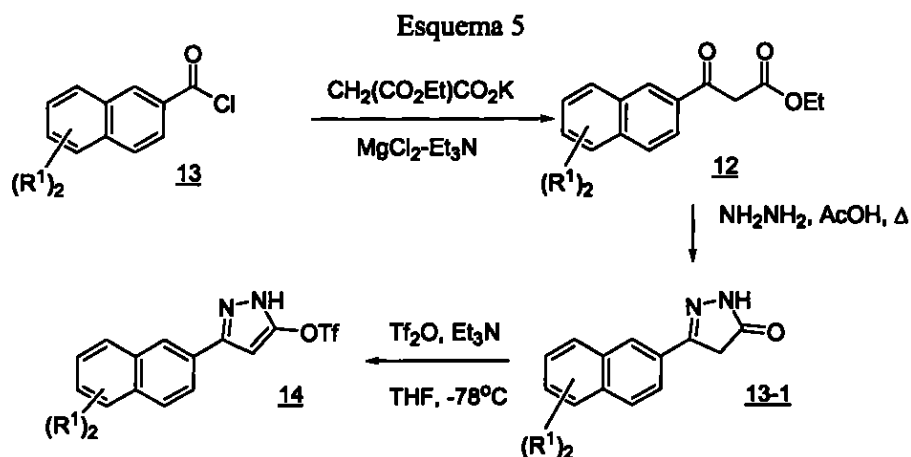
El triflato de arilo II puede acoplarse con ácido borónico 9 usando un catalizador de paladio como paladio 2-(di-^t-butilfosfino)bifenil o trifenilfosfina. El solvente es generalmente dimetoxietano (DME), o bien etanol o tolueno, y trietilamina, se añaden también a la reacción carbonato de cesio o sodio o fluoruro de potasio, que puede contener también agua y se lleva a cabo a temperaturas elevadas y puede llevarse a cabo en un reactor de microondas (véase Wang y col, *Tet Lett*, 2000, 41, 4713 para reacciones de acoplamiento cruzadas relacionadas). La retirada del éster cuando R representa Me o Et se lleva a cabo mediante saponificación usando una base como hidróxido de litio o sodio acuoso en un solvente polar como tetrahidrofurano, metanol, etanol, o una mezcla de solventes similares. Cuando R es un éster de *tert*-butilo lo más conveniente es eliminarlo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 0,5-3h a temperatura ambiente. El producto se purifica de los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W.C. Still y col, *J Org Chem.*, 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los intermediarios se consigue de la misma forma. En algunos casos, el producto de las reacciones descritas en el Esquema 4 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia.

Una ruta alternativa a los compuestos (I) implica la preparación del intermediario III (*vide infra*)



en el que R¹ y R³ son como se define anteriormente y R representa un grupo alquilo

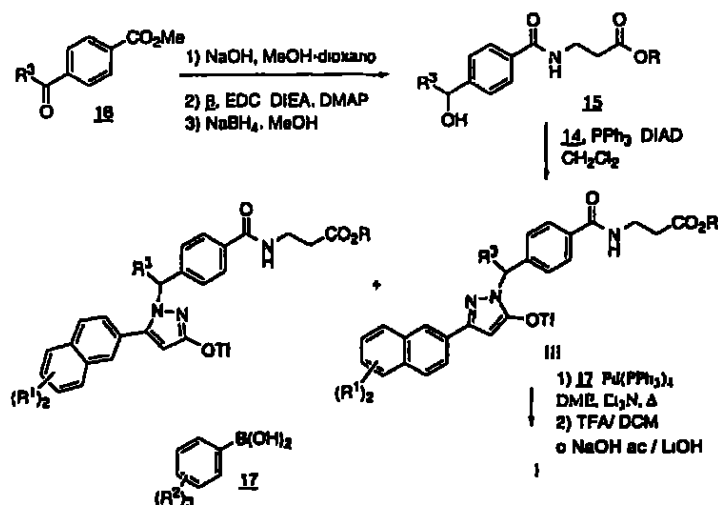
Los compuestos de fórmula III, pueden a su vez prepararse mediante condensación del β -cetoéster 12 e hidracina. Los compuestos como 12 pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la materia. Una ruta se ilustra en el Esquema 5 El cloruro de ácido 13, que puede ser accesible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante tratamiento con cloruro de tionilo a temperaturas elevadas o cloruro de oxalilo en un solvente como cloruro de metileno en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se trata con etilmalonato de potasio y cloruro de magnesio en presencia de una base como trietilamina en un solvente aprótico como acetato de etilo durante 1-16 h para dar el cetoéster 12. La condensación del β -cetoéster 12 y la hidracina se lleva a cabo calentando los dos componentes en un solvente como ácido acético o acetonitrilo durante 1-8 h para dar la pirazolona 13-1. La pirazolona 13-1 se trata entonces con anhídrido triflico en un solvente polar aprótico como THF en presencia de una base como trietilamina a -78°C hasta temperatura ambiente para dar el triflato 14.



Éste se alquila entonces con alcohol bencílico 15 que se prepara a partir de un derivado de carbonilo 16, mediante saponificación del éster usando una base como litio acuoso o hidróxido de sodio en un solvente polar como tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol o mezcla de solventes similares. El acoplamiento del derivado de beta-alanina 8 se consigue entonces usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-

carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-hidroxitrispirolidinfosonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un solvente como N,N-dimetilformamida o cloruro de metileno durante 3 a 48 horas a temperatura ambiente. La reducción del fragmento cetona a alcohol 15 se consigue usando un agente reductor hidruro como borohidruro de sodio en un solvente aprótico polar como metanol

Esquema 6

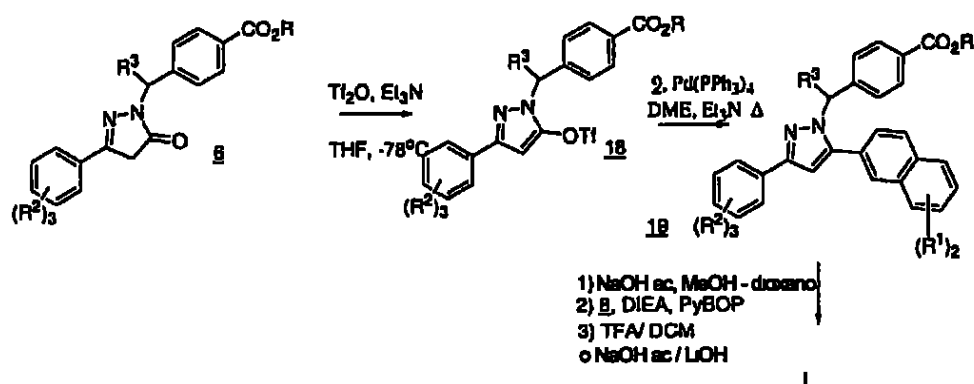


El alcohol 15 se acopla al triflato 14 para dar el intermediario III mediante tratamiento con un reactivo acoplante como diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y una trialquilfosfina como trifenilfosfina en un solvente aprótico no polar como cloruro de metileno durante 0,5-6 h a temperatura ambiente. En algunos casos se forman mezclas de regioisómeros y éstos pueden separarse como se purifica el compuesto de los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W.C. Still y col, *J. Org. Chem*, 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los intermediarios se consigue de la misma forma. Los productos finales I pueden entonces prepararse mediante acoplamiento del intermediario III con un ácido bórico de arilo apropiado 17. En algunos casos estos compuestos son accesibles comercialmente, en otros pueden ser preparados a partir de materiales comerciales por alguien experto en la materia *vide supra*. El acoplamiento se consigue usando un catalizador de paladio como paladio 2-(di-^tbutilfosfino)bifenilo o trifenilfosfino. El solvente es generalmente dimetoxietano, o bien etanol o tolueno, y se añade también a la reacción trietilamina, carbonato de cesio o sodio o fluoruro de potasio, que puede también contener agua y se lleva a cabo a temperaturas elevadas y puede llevarse a cabo en un reactor de microondas. La eliminación del éster cuando R=Me o Et se lleva a cabo mediante saponificación usando una base como litio acuoso o hidróxido de sodio en un solvente polar como tetrahydrofurano, dioxano, metanol o etanol o una mezcla de solventes similares. Cuando R es un éster de *tert*-butilo lo más conveniente es retirarlo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante

0,5-3 h a temperatura ambiente. El producto se purifica de los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W. C. Still y col, *J. Org. Chem.*, 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los intermediarios se consigue de la misma forma. Si el producto es racémico (es decir R^3 no es hidrógeno), entonces este compuesto puede resolverse mediante HPLC quiral usando condiciones de fase normal o bien de fluido supercrítico. En algunos casos, el producto de las reacciones descrito en el Esquema 6 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia

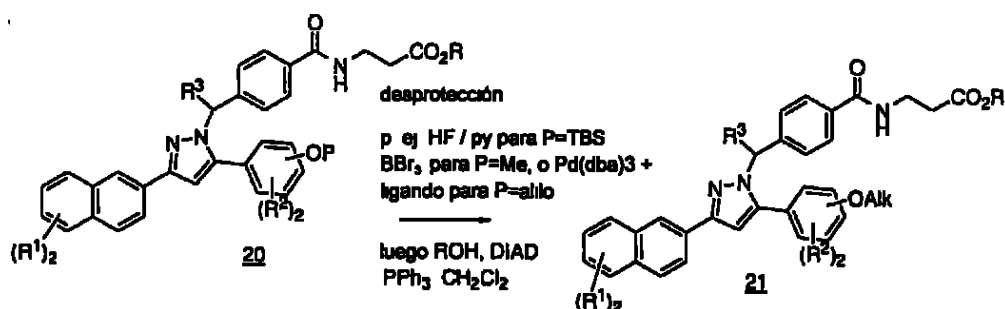
Alternativamente, se puede llevar a cabo la modificación de la pirazolona 6 en un orden diferente, Esquema 7. La pirazolona 6 se trata con anhídrido triflico (Tf_2O) en un solvente polar aprótico como THF en presencia de una base como trietilamina a $-78^\circ C$ hasta temperatura ambiente para dar el intermediario 18. El acoplamiento catalizado por paladio con un ácido naftilborónico apropiado 9 puede llevarse a cabo en este punto usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente. La elaboración final puede conseguirse mediante saponificación del éster 19 usando una base como litio acuoso o hidróxido de sodio en un solvente polar como tetrahydrofurano, dioxano, metanol, etanol o una mezcla de solventes similares. El acoplamiento de la beta-alanina 8 se consigue entonces usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-yloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP) y una base, generalmente diisopropiletilamina, en un solvente como N,N-dimetilformamida (DMF) o cloruro de metileno durante 3 a 48 horas a temperatura ambiente para dar el éster del producto final I. La eliminación del éster cuando $R=Me$ o Et se lleva a cabo mediante saponificación usando una base como litio acuoso o hidróxido de sodio en un solvente polar como tetrahydrofurano, dioxano, metanol o etanol o una mezcla de solventes similares. Cuando R es un éster de *tert*-butilo lo más conveniente es retirarlo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 0,5-3 h a temperatura ambiente. El producto se purifica de los productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W.C. Still y col, *J. Org. Chem.*, 43, 2923, (1978), o HPLC. La purificación de los intermediarios se consigue de la misma forma. Si el compuesto es racémico (es decir R^3 no es hidrógeno), entonces este compuesto puede resolverse mediante HPLC quiral usando condiciones de fase normal o bien de fluido supercrítico.

Esquema 7



En algunos casos, el producto I o el penúltimo éster de las reacciones descritas en los esquemas anteriores se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia. Una modificación tal, ilustrada aquí cuando un grupo R^2 es un fenol protegido como en **20**, (R no es hidrógeno), implica la liberación del alcohol y la posterior esterificación, Esquema 8. El grupo hidroxilo puede protegerse como un silil éter, en cuyo caso se usa para la reacción una fuente de fluoruro, generalmente ácido fluorhídrico o fluoruro de tetrabutylamonio. La desprotección de un metoxi éter se lleva a cabo de forma rutinaria mediante tratamiento del compuesto con tribromuro de boro en un solvente como cloruro de metileno durante un periodo de 1-16 h a temperaturas ambiente. Finalmente, si el alcohol se protege como un alil éter, éste se elimina mediante tratamiento con ácido dimetilbarbitúrico y un catalizador de paladio, de forma habitual tris(dibencildeneacetona)dipaladio(0), con un ligando como 1,4-bis-(difenilfosfino)butano en un solvente aprótico como cloruro de metileno durante 15 min a 2 h. Véase "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, publicado por Wiley and sons.

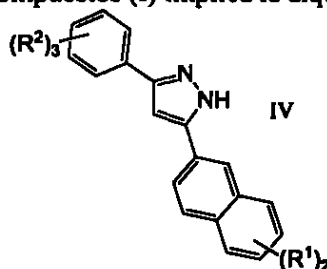
Esquema 8



El grupo hidroxilo libre puede después modificarse adicionalmente para preparar éteres usando un alcohol y agente acoplante, como diisopropilazodicarboxilato, y trifenilfosfina en un solvente no polar

como cloruro de metileno a temperaturas de 0 a 40°C durante 1 a 16 h, Esquema 8. El intermediario 21 puede convertirse entonces en los productos descados como se describe previamente, *vide supra*.

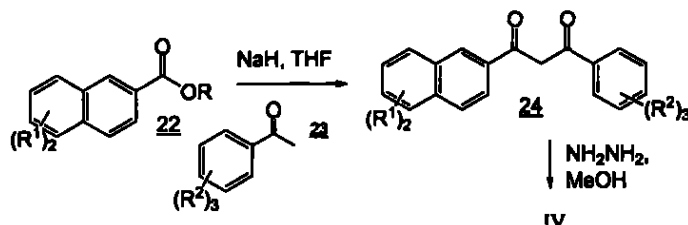
Un enfoque alternativo a los compuestos (I) implica la alquilación del pirazol IV (*vide infra*),



5 en el que R¹ y R² son como se define anteriormente.

Los compuestos IV son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la materia como se describe en Katritsky y col., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p 347-429. Una ruta se ilustra en el Esquema 9. El éster 22, que puede ser accesible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante esterificación usando por ejemplo, metanol o etanol que contiene un ácido como ácido sulfúrico, se condensa con el anión de metil cetona 23 para dar dicetona 24. La reacción se lleva a cabo usando una base como hidruro de sodio en un solvente aprótico polar como tetrahydrofurano (THF) de 0 a 25°C durante 16 a 24 h, véase March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed., pág 439 y las referencias en la misma. Los compuestos como 23 son accesibles comercialmente o pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la materia. La dicetona 24 se condensa entonces con hidracina en un solvente polar como metanol que puede contener un ácido como ácido acético o clorhídrico, durante 16 a 24 h a una temperatura de 0 a 25°C.

Esquema 9

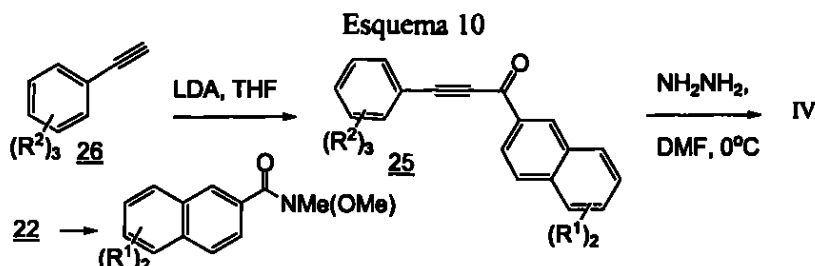


20

Una ruta alternativa al intermediario IV implica la condensación de la alquil cetona 25 con hidracina como se muestra en el Esquema 2 y se describe en Cabarrocas y col., *Tetrahedron Asymmetry*, Vol 11, pg 2483-2493, 2000 y referencias en ella. Esto se lleva a cabo generalmente en un solvente polar como DMF a temperaturas de 0-25°C durante 16-24 h. La preparación de los intermediarios 25 implica el acoplamiento de el alquino 26 con la amida Weinreb de un ácido carboxílico apropiadamente funcionalizado usando una base impedida como diisopropilamida de sodio o butil litio en un solvente polar aprótico como THF a -78°C. Esta reacción se describe en detalle en *Tetrahedron Lett.*, Vol.22, pág

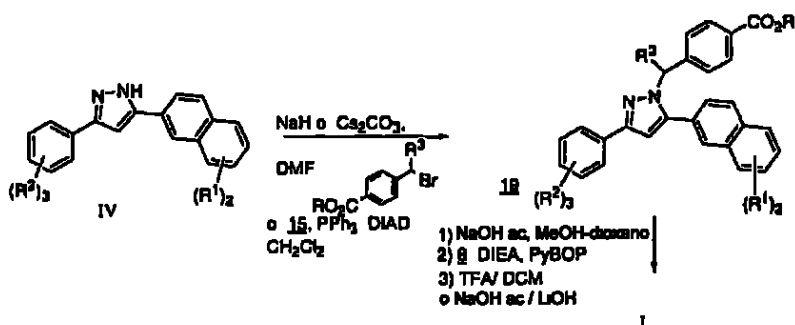
25

3815, 1981. Los alquinos 26 son disponibles comercialmente o bien se preparan a partir del haluro y yoduro de alquínil magnesio correspondiente, véase Negishi y col., J. Org. Chem., Vol 62, pág 8957-8960, 1997 y Org.Lett. Vol 3, pág 3111-3113, 2001.



El intermediario IV puede entonces convertirse en los compuestos I como se muestra en el esquema 11. La alquilación del pirazol IV con un 4-carboalcoxí bencilbromuro puede conseguirse siguiendo la desprotonación del pirazol con una base como hidruro de sodio o carbonato de cesio en un solvente polar, generalmente dimetil formamida (DMF), a 0 a 25°C durante 3 a 24 h. Alternativamente la alquilación puede llevarse a cabo usando el alcohol 15 como se describe en el Esquema 6, *vide supra*. En algunos casos se formarán mezclas de isómeros. Éstos generalmente son separables mediante recristalización, trituración, cromatografía en capa fina preparativa, y cromatografía ultrarrápida en gel de sílice como describe W.C still y col, J. Org. Chem., 43, 2923, (1978), o HPLC. Los compuestos purificados por HPLC pueden aislarse como la sal correspondiente. La conversión en los compuestos finales se consigue entonces como se describe previamente para el éster 19. En algunos casos, el producto de las reacciones descritas en el esquema 3 se modificará adicionalmente. Estas manipulaciones pueden incluir pero no se limitan a reacciones de sustitución, reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia.

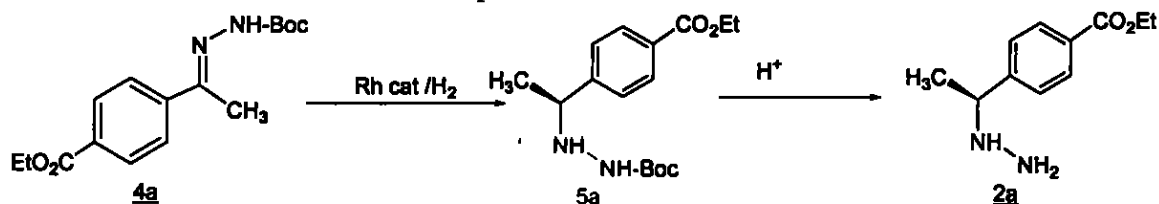
Esquema 11



En los Esquemas 12 y 13 se revela un procedimiento alternativo que describe una ruta enantioselectiva para los compuestos I.

95

Esquema 12



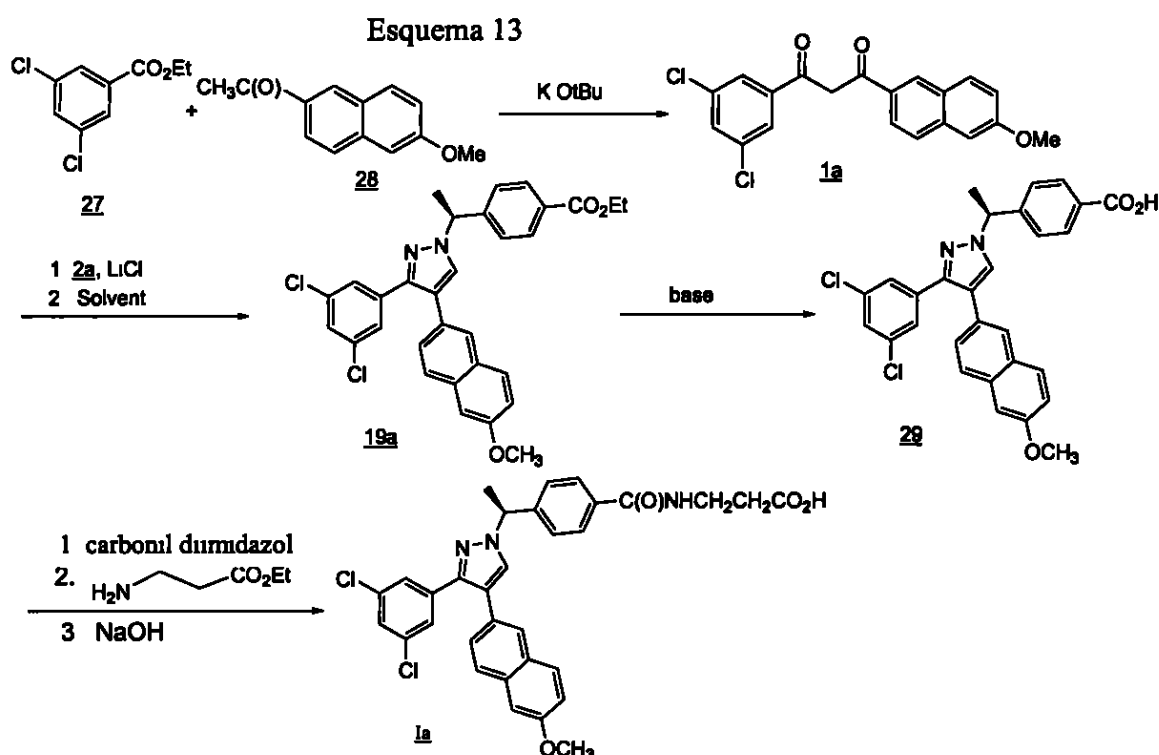
El compuesto 4A, preparado como se describe en el Esquema 2, *vide supra*, se reduce con un catalizador de rodio, típicamente Rh(COD)2BF₄, en presencia de un ligando como los mostrados a continuación, en isopropanol, metanol, o acetato de etilo para dar **5a**.

Ph ₂ -F-C-P-tBu ₂	Xyl-P-Phos	Me-f-Cetalphos

Ph₂-F-C-P-tBu₂ es un catalizador de Josiphos revelado en la Patente Número US 6,777,567B2 (Solvias) y accesible comercialmente en Strem. Xyl-P-Phos se desvela en la Patente Número US 5,886,182 (Synetix) y es accesible comercialmente en Strem. Me-f-Cetal phos es de forma similar accesible comercialmente en Quiral Quest

La desprotección del carbamato de BOC con ácido, por ejemplo ácido benceno sulfónico, bajo condiciones sustancialmente anhidras, proporciona el intermediario **2a** desprotegido.

95



Como se mostró anteriormente en el Esquema 13, se condensan los compuestos **27** y **28** disponibles comercialmente. El compuesto **28** se combina inicialmente con una disolución de THF de t-butóxido de potasio a temperatura reducida, como aproximadamente -20°C hasta aproximadamente -5°C , para proporcionar el enolato (no mostrado). El éster **27**, se añade con calentamiento hasta aproximadamente 20°C , produciendo la dicetona **1a**.

La dicetona **1a** se combina con el compuesto **2a** en un solvente adecuado. Los ejemplos incluyen EtOH, THF, HOAc, DMF, IPA, DMSO, DMac, DMPU, MeCN, tolueno e IPAc. Se añade LiCl anhidro para producir el intermediario **19** éster de etilo deseado de un modo regioselectivo. La conversión del éster de etilo al pirazol ácido **29** se lleva a cabo bajo condiciones hidrolíticas, por ejemplo, en una mezcla de THF y MeOH, con NaOH a temperatura ambiente.

El producto ácido **29** puede aislarse a partir de entonces, mediante procedimientos como cristalización. Ajustando el pH a la neutralidad, el material sin reaccionar y los productos secundarios pueden precipitarse y eliminarse. Los solventes y mezclas de solventes de cristalización adecuados incluyen MTBE/heptano y MeOH/agua.

El compuesto **29** posteriormente se hace reaccionar con beta alanin etil éster, sal de HCl a través de la formación del cloruro de ácido (no mostrado) que puede prepararse usando cloruro de oxalilo o de tionilo, con la posterior eliminación del HCl mediante destilación. Alternativamente, como se muestra en los esquemas, la amidación puede realizarse usando CDI como agente activante en un solvente adecuado, por ejemplo, THF a temperatura ambiente, seguido de la adición de beta alanina en forma de etil éster, sal

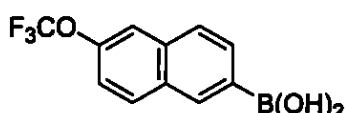
de HCl, a 50°C La base, por ejemplo, NaOH, se añade a temperatura ambiente en un solvente como MeOH para hidrolizar el etil éster. La acidificación con HCl proporciona el producto que puede extraerse con iPAC, y aislarse mediante cristalización adicional en acetonitrilo/H₂O.

Experimental General: Se llevó a cabo HPLC preparativa en una columna YMC-Pack Pro C18 (150 x 20 mm d i) eluyendo a 20nL/min con acetonitrilo en agua 0-100% (0-5% TFA).

Los siguientes ejemplos se proporcionan de forma que la invención se pueda comprender más plenamente. No debería considerarse que limitan la invención en ningún caso.

La preparación de los intermediarios se describe a continuación, éstos se usan en la síntesis de los Ejemplos 1 – 149

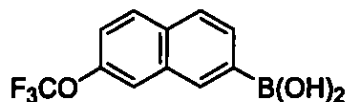
10 Intermediario A



Etapa A 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno. Se disolvieron 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno [ref. Schlosser, M., Castnetti, E., *Eur J. Org. Chem.* 2001, 3991-3997] (1,09 g, 3,55 mmol) y NaI (1,6 g, 10,7 mmol) en CH₃CN seco (40 ml), seguido de la adición de TMSCl (1,35 ml, 10,7 mol). La reacción se agitó durante 2,5, se inactivó con Na₂SO₃ 5%, y se extrajo con éter. La solución de éter se lavó con Na₂SO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO₂, hexanos) para dar 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno como cristales blancos. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H); 7,60 (dd, J=2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H); 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,77 (d, J=9 Hz, 1H); 8,01 (d, J= 2,0 Hz, 1H)

Etapa B Ácido [6-(Trifluorometoxi)-2-naftil]borónico. Se suspendieron 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno (428 mg, 1,47 mmol), bis(pinacolato)diboro (410 mg, 1,62 mmol), y KOAC (433 mg, 4,41 mmol) en DMSO (12 ml). La mezcla se desoxigenó mediante ciclos de llenado de N₂ a vacío, seguidos por la adición de catalizador PdCl₂(dppf) (30 mg, 2,5 mol %). La reacción se calentó bajo atmósfera de N₂ hasta 80°C durante 2 h La reacción se diluyó con hexano (100 ml), se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, el residuo obtenido se trató con acetona (20 ml) y HCl 2N (5 ml) durante 24 h. El ácido borónico crudo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar ácido[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]bórico como un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (dd, J= 2,3, 9,0 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H); 7,98 (d,J=8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=1,1, 8,2 Hz, 1H); 8,85 (s a, 1H)

Intermediario B

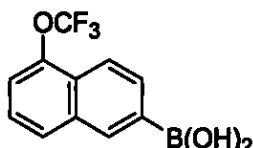


Etapa A 2-Bromo-7-(trifluorometoxi)naftaleno. Este compuesto se preparó según las condiciones para el 2-Bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno descritas anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (dd, $J=2,4, 8,9$ Hz, 1H); 7,58 (s a, 1H); 7,59 (dd, $J=2,0 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J= 2,0$ Hz, 1H)

5 **Etapa B Ácido [7-(Trifluorometoxi)-2-naftil] borónico.** Este compuesto se preparó según las condiciones para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico descritas anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (dd, $J=2,2, 8,9$ Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H); 7,97 (d, $J=8,9$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 8,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 8,85 (s a, 1H)

Intermediario C

10



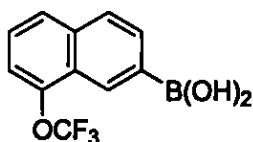
Etapa A 2-Bromo-5-(trifluorometoxi)naftaleno. Este compuesto se preparó según las condiciones para el 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno descritas anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (pd, $J=1,6, 7,8$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J= 8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=1,9, 9,0$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H); 8,01 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=1,9$ Hz, 1H).

15

Etapa B Ácido [5-(Trifluorometoxi)-2-naftil]borónico. Este compuesto se preparó según las condiciones para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico descritas anteriormente. RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,51 (dd, $J= 1,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=8$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 8,40 (dd, $J=1,1, 8,5$ Hz, 1H); 8,86 (s a, 1H)

20

Intermediario D



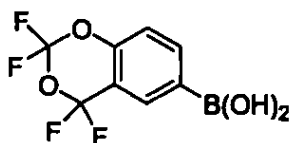
Etapa A 2-Bromo-8-(trifluorometoxi)naftaleno. Este compuesto se preparó según las condiciones para el 2-bromo-6-(trifluorometoxi)naftaleno descritas anteriormente. RMN (500MHz, CDCl_3) δ : 7,41 (dd, $J=1,9, 7,7$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J=8$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J=2,0, 8,8$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J=1,9$ Hz, 1H).

25

Etapa B Ácido [8-(Trifluorometoxi)-2-naftil]borónico. Este compuesto se preparó según las condiciones para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico descritas anteriormente. RMN (500MHz, CDCl_3) δ : 7,48 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,59 (t, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 8,40 (dd, $J=1,2, 8,2$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H)

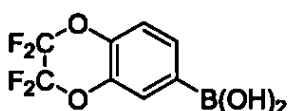
30

Intermediario E



- 5 **Ácido (2,2,4,4-Tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)borónico.** Este compuesto se preparó según las condiciones para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico descritas anteriormente. RMN (500MHz, CDCl₃) δ. 7,32 (d,J=8,3 Hz, 1H); 8,43 (d,J=8,3 Hz, 1H); 8,44 (s, 1H).

Intermediario F

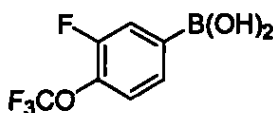


10

- Ácido (2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)borónico.** Este compuesto se preparó según las condiciones para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]borónico descritas anteriormente. RMN (500MHz, CDCl₃) δ. 7,30 (d,J=8,2 Hz, 1H); 7,96 (d,J=1,4 Hz, 1H), 8,01 (dd,J=1,4, 8,2 Hz, 1H).

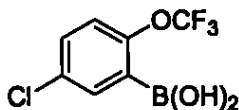
15

Intermediario G



- 20 **Ácido [3-Fluoro-4-(Trifluorometoxi)fenil]borónico.** Se añadió despacio una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (1,0 g, 3,9 mmol) en THF (5 ml) a n-BuLi (3,0 ml, 1,6 M en hexano) en THF (5 ml) a -78°C. Después de 20 minutos, se añadió borato de trimetilo (1,4 ml, 12 mmol); la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se eliminó el baño de enfriamiento, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente (1-2H). Entonces se inactivó la reacción con HCl 2N (10 ml) y se agitó toda la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, y se disolvió el residuo en CH₃CN-H₂O-dioxano.
- 25 La cromatografía HPLC en fase reversa dio, después de liofilización, ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico como un polvo fino. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (m, 1H); 7,99 (m, 2H).

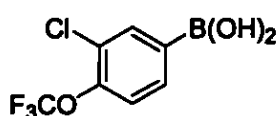
Intermediario H



30

Ácido [5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico. Se añadió una solución de n-BuLi (17 ml, 1,6 M en hexano) mediante una bomba de jeringa en una hora a una THF en (50 ml) solución de 1-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno (5,0 g, 25,5 mmol) y diisopropilamina (0,42 ml, 3 mmol) a -78°C. Después de 20 minutos, se añadió borato de trimetilo (8 ml, 70 mmol), la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se eliminó el baño de enfriamiento, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente (1-2h). La reacción se inactivó entonces con HCl 2N (40 ml) y se agitó toda la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en CH₃CN-H₂O-dioxano. La cromatografía HPLC en fase reversa dio, después de liofilización, ácido [5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico como un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=2,7, 8,8 Hz, 1H); 8,20 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Intermediario I



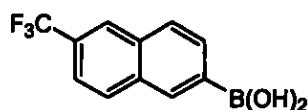
15

Ácido [3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico. Se añadió despacio una disolución de NaNO₂ (2,4 g, 33 mmol) en agua (6 ml) a una suspensión de [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]amina (2,95 g, 13,9 mmol) en 20 ml de HCl 15% a 0°C. El material sólido se eliminó mediante filtración y se mezcló una disolución de NaBF₄ (2,4 g, 22 mmol) en agua (15 ml) con el filtrado. El sólido se recogió mediante filtración, se secó a 40°C, para dar 2,62 g de la sal de diazonio. EM-CL: pico sencillo con EM correcta (223,6)

El sólido anterior se mezcló entonces con bis(pinacolato) diboro (2,14 g, 8,4 mmol), PdCl₂ (dppf) (180 mg, 2,5 %) en un matraz, se desoxigenó mediante ciclos de llenado de N₂ a vacío, seguido por la adición de MeOH (N₂ purgado). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el solvente y se purificó por cromatografía el residuo (SiO₂, acetato de etilo 0-10% en gradiente de hexano) para dar el éster de borato como un aceite RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (s, 12H), 7,31 (cd, J=1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,71 (dd, J=1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,90 (d, J=1,5 Hz, 1H).

El éster de borato se hidrolizó en acetona-HCl como se describe para el ácido [6-(trifluorometoxi)-2-naftil]bórico para dar ácido [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico como un polvo fino. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (cd, J=1,6, 8,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,6, 8,1 Hz, 1H); 8,25 (d, J=1,6 Hz, 1H).

Intermediario J



Etapa A 6-(Trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno. A 25 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añadió n-butilitio (13,9 ml, 22,2 mmol) seguido por diisopropilamina (3,1 ml, 22,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 min. Después se añadió furano lentamente (24 ml, 330 mmol). Se añadió trifluoruro de 4-bromobenceno (5 g, 22,2 mmol) a la mezcla de reacción como una disolución en 10 ml de tetrahidrofurano, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua, la mezcla se vertió en hexanos, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con dos porciones de HCl 1 N y una porción de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 5%/hexanos) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,10 (m, 2H), 5,81 (s a, 2H). HPLC/EM. m/z=213,00 (M+1)

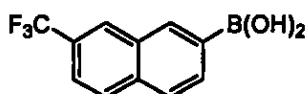
Etapa B 2-Bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno y 2-bromo-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno. Se combinaron 6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (380 mg, 1,79 mmol) y carbonato de sodio (200 mg, 1,89 mmol) en 11 ml de tetracloruro de carbono y se calentó a 70°C. Se añadió bromo (288 mg, 1,80 mmol) gota a gota como una solución en 3 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 10 min. La disolución amarilla clara se enfrió, se filtró a través de una capa de sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo aceitoso obtenida se suspendió en 4 ml de tetrahidrofurano y se añadió a una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (6,38 mg, 5,4 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano a 50°C. Después de calentar a 50°C durante 24 h, la mezcla se enfrió, se vertió en hexanos, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y se purificó mediante CCD preparativa (SiO₂, acetato de etilo 5%/hexanos) para dar los compuestos del título. 2-bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (m, 2H); 7,40 (d, J=7,3 Hz); 7,02 (d, J=2 Hz, 1H); 5,84 (s a, 1H); 5,55 (s, 1H) y 2-bromo-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (obtenido como una mezcla 2.1 con el intermediario de reacción (1R, 2R, 3S, 4S), -2,3-dibromo-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxi-naftaleno). Esta mezcla se separó en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (m, 2,5 H), 7,61 (d, J= 8,0 Hz, 0,5 H); 7,52 (d, J= 7,8 Hz, 0,5 H); 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, J=2,1 Hz, 1H); 5,83 (s a, 1H); 5,61 (s, 0,5 H); 5,55 (s, 1H); 4,27 (m, 0,5 H).

Etapa C 2-Bromo-6-(trifluorometil)naftaleno. Se disolvieron 2-Bromo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (624 mg, 2,14 mmol) y yoduro de sodio (980 mg, 6,54 mmol) en 13 ml de acetonitrilo seco y se añadió cloruro de trimetilsililo (0,823 ml, 6,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3-5 h, se vertió en hexanos, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de

etilo 5%/hexanos) para dar 2-bromo-6-(trifluorometil)naftaleno como un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,70 (dd, $J=1,6, 8,7$ Hz, 1H); 7,69 (dd, $J=1,8, 8,7$ Hz, 1H).

Etapa D Ácido [6-(Trifluorometil)2-naftil]borónico. Se suspendieron 2-Bromo-6-(trifluorometil)-naftaleno (50 mg, 0,182 mmol), bis(pinacolato)diboro (92 mg, 0,362), y acetato de potasio (53 mg, 0,540 mmol) en 2,5 ml de sulfóxido de metilo. La mezcla se desoxigenó mediante cuatro ciclos de llenado de N_2 a vacío, y se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano (3,7 mg, 0,0045 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se suspendió en una mezcla de 10 ml de acetona y 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 16 horas y el ácido bórico crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar ácido [6-(trifluorometil)-2-naftil]borónico como un polvo blanco. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); 8,33 (s a, 2H); 8,14 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=1,6, 8,5$ Hz, 1H)

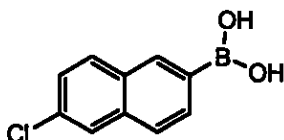
Intermediario K



Etapa A 2-Bromo-7-(trifluorometil)naftaleno. Este compuesto se hizo de la misma forma que el isómero 2,6 descrito anteriormente para el intermediario J. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,11 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,94 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,70 (dd, $J=1,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=1,9, 8,9$ Hz, 1H).

Etapa B Ácido [7-(Trifluorometil)-2-naftil]borónico. Éste se hizo de la misma forma que el isómero 2,6 descrito anteriormente para el Intermediario J. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,29 (m, 2H); 8,05 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H); 7,69 (d, $J=8,5$, 1H)

Intermediario L



Etapa A 2-Bromo-6-cloronaftaleno. Se trató ácido 6-Bromo-2-naftoico (4,00 g, 15,9 mmol) con 40 ml de cloruro de tionilo a 80°C durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío, y el cloruro de ácido resultante sin purificar (3 g, 11,1 mmol) se combinó con 2,2'-azobisisobutronitrilo (731 mg, 4,45 mmol) en 25 ml

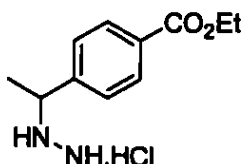
de tetracloruro de carbono y 15 ml de clorobenceno. Esta mezcla se añadió lentamente mediante goteo por embudo a una mezcla de sal de sodio de 2-mercaptopiridina-1-óxido (1,99 g, 13,7 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (150 mg, 1,23 mmol) a 100°C. Después de que completara la adición, la mezcla se agitó durante 4 h adicionales, se enfrió, y el precipitado de subproducto sólido se eliminó por filtración.

- 5 El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H); 7,83 (d, J=1,6 Hz, 1H); 7,72 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, J=2,0, 8,9 Hz, 1H); 7,47 (dd, J=2,1, 8,7 Hz, 1H).

- 10 **Etapa B 2-(6-Cloro-2-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.** Se disolvieron 2-Bromo-6-cloronaftaleno (205 mg, 0,849 mmol), bis(pinacolato)diboro (432 mg, 1,70 mmol), y acetato de potasio (250 mg, 2,55 mmol) en 12 ml de sulfóxido de metilo. La mezcla se desoxigenó mediante cuatro ciclos de llenado de N₂ a vacío, y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (70 mg, 0,085 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h después se dejó estar durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con dos porciones de agua y una porción de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ: 8,34 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,54 (dd, J=1,8, 8,7 Hz, 1H); 1,33 (s, 12H).

- 20 **Etapa C Ácido(6-Cloro-2-naftil)borónico.** Se suspendió 2-(6-Cloro-2-naftil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (340 mg, 1,18 mmol) en una mezcla de 20 ml de acetona y 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y se calentó a 50°C durante 16 h. El producto se purificó por HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como un polvo blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ: 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 2H); 8,01 (d, J=2,1 Hz, 1H); 7,95 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, 8,2 Hz, 1H); 7,84 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,50 (dd, J=2,3, 8,7 Hz, 1H).

Intermediario M



- 30 **Etapa A *tert*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidracincarboxilato.** Se agitó una solución de *tert*-butil carbazato (13,90 g, 105 mmol) y etil 4-acetilbenzoato (20,00 g, 0,104 mmol) en tolueno (120 ml) a 80°C durante la noche (15 h). Se separó *tert*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidracincarboxilato como un sólido cristalino y se recogió mediante

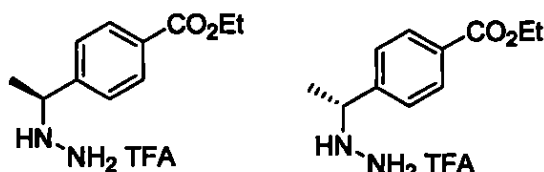
filtración de la mezcla HPLC/EM: $m/z=307,3$ ($M+1$)⁺, $R_t=3,47$ min. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,88 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,79 (1H, s a), 4,41 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 2,24 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,43 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

Etapa B *tert*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracincarboxilato. En un matraz de base redonda

- 5 relleno de N₂ equipado con cápsulas de suero y un agitador magnético, se disolvieron NaBH₃CN (6,0 g, 0,095 mol) y *tert*-butil-2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etiliden}hidracincarboxilato (25,6 g, 0,084 mol) en THF (200 ml). Se añadió lentamente una disolución de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (17,3 g, 0,091 mol) en THF (50 ml) mediante una bomba de jeringa. Completar la adición requirió aproximadamente 10 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la suspensión se extrajo con salmuera
- 10 (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en un rotavapor para dar un sólido blanco. El sólido blanco se llevó a CH₂Cl₂ (100 ml) y se añadió NaOH 1N (100 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con HCl 1N (2 x 150 ml), salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta aproximadamente 50 ml. El producto precipitó como un sólido blanco y se recogió
- 15 mediante filtración y se lavó con hexano para dar *tert*-butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracincarboxilato. HPLC/EM: $m/z=331,3$ ($M+Na$)⁺, $R_t=3,24$ min. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 5,99 (1H, s a), 4,40 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 4,29 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,41 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,35 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

Etapa C Cloruro de {1-[4-(Etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio

- 20 Se trató *tert*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracincarboxilato (29 g, 94 mmol) con 100 ml de TFA-DCM-trisopropilsilano (20:20:1) a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con DCM 2x. El DCM se volvió a extraer con agua 3X. Se añadió HCl (5N, 20 ml) a la disolución de agua combinada y se concentró hasta ~ 50 ml. Se añadió CH₃CN (50 ml) y ésto se liofilizó para dar 22,7 g de cloruro de {1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}-hidracinio. RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ : 1,34 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,67 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 4,33 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,97 (c, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J=8,5$ Hz, 2H). EM C₁₁H₁₆N₂O₂. Calc: 208,12; Obs ($M+1$): 209,19.
- 25



- 30 **Etapa D Trifluoroacetato de {(1S)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio y trifluoroacetato de {(1R)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio.** Se analizó *tert*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracincarboxilato por HPLC quiral usando dos conjuntos de condiciones. 1) Columna Daicel Chiracel OJ, 40°C, 0,75 ml/min, EtOH 10%/n-heptano 90%: t_1 6,66 min; t_2 12,25 min.

Los enantiómeros se resolvieron en una escala preparativa usando esta columna (EtOH 30%/ n-heptano 70%). 2) Columna Daicel ChiralPak AD, 0,75 ml/min, EtOH 10%/n-heptano 90%: t_1 12,17 min; t_2 15,49 min. Los enantiómeros se resolvieron en una escala preparativa usando esta columna (EtOH 20%/ n-heptano 80%). El enantiómero de movimiento rápido era idéntico en cada caso y se estableció posteriormente que era el enantiómero (S) ($[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ (c1.1, MeOH), *vide infra*. El enantiómero (R) más lento se aisló también ($[\alpha]_D^{20} = +122^\circ$ (c1 1, MeOH).

Cualquier enantiómero puede desprotegerse con 45:45:10 TFA:DCM:TIPS (40°C, 1,5 horas). El reactivo en exceso y el solvente se evaporaron, y el residuo se disolvió en agua. La disolución de agua se lavó con DCM 2X. Las capas DCM se volvieron a extraer con más agua. La disolución de agua combinada se evaporó bajo vacío (temp <45°C), seguido por secado azeotrópico con tolueno para dar el isómero (S) de trifluoroacetato de -{(1S)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio como un aceite viscoso RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,49 (s a, J=7,0 Hz, 3H); 4,26 (c a, J=7,0 Hz, 1H); 4,37 (c, J=7,1 Hz, 2H); 7,54 (d, J=8,2 Hz, 2H); 8,07 (d, J=8,2 Hz, 2H). EM C₁₁H₁₆N₂O₂ Calc 208,12, Obs (M+1):209,19. El trifluoroacetato de -{(1R)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio podría prepararse de una forma idéntica.

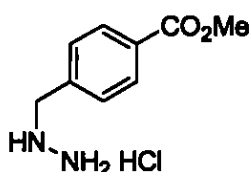
Determinación de la Configuración Absoluta de las Hidracinas Enantioméricas

La configuración absoluta de los enantiómeros de *terc*-Butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinacarboxilato se estableció mediante la conversión a etil-4-[1-(2-benzoilhidracino)etil]benzoato, seguida por la comparación del signo de la rotación óptica con datos informados [Burk y col., *Tetrahedron*, 1994, 50, 4399- (S)-1-*p*-carboetoxifenil-1-(2-benzoilhidracino)etano (ee 95%, ($[\alpha]_D^{20} = -200^\circ$ (cl, CHCl₃), HPLC Daicel Chiracel OJ, 40°C, 0,5 ml/min, 2-propanol 10%/hexano 90%: $R_t=33,1$ min) Isómero (R) $R_t=37,4$ min].

Así, el enantiómero de movimiento lento *terc*-butil 2-{1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinacarboxilato (0,74 g, 2,42 mmol) de una separación quiral como se describe anteriormente se trató con TFA/CH₂Cl₂ (1:1, 10 ml) durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró en un rotavapor y el TFA residual se eliminó mediante co-evaporación a partir de tolueno. El etil-4-(1-hidracinoetil)benzoato resultante se disolvió entonces en CH₂Cl₂ (15 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente una disolución de cloruro de benzoilo (365 μ L, 3,15 mmol) y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (745 mg, 3,63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -78°C. Después de 3 h a -78°C, la mezcla de reacción se cargó rápidamente en una columna de SiO₂ y se eluyó con EtOAc 30%/hexano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se purificaron adicionalmente en HPLC usando columna Kromasil C8 (CH₃CN 10% a 70%/H₂O/TFA 0,1%, 12 min), y de nuevo en columna de gel de sílice (EtOAc 30%/Hexano) para dar (R)-(+)-etil-4-[1-(2-benzoilhidracino)etil]benzoato. HPLC/EM $m/z=313,3$ (M+1)⁺, $R_t=3,08$ min. Columna Daicel Chiralcel OJ, 40°C, 0,5 ml/min, isopropanol 10%/n-heptano 90% t 35,79 min; ($[\alpha]_D^{20} = +192,4^\circ$ (c1, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):

δ 8,03 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,94 (1H, s a), 7,66 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,51 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,40 (2H, t, J=8,0 Hz), 4,39 (2H, c, J=7,0 Hz), 4,36 (1H, c, J=7,0 Hz), 1,46 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz), RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): δ 167,76, 166,69, 148,16, 132,70, 132,27, 130,21, 130,18, 128,94, 127,47, 127,15, 61,22, 60,21, 21,21, 14,58. El (S)-(-)-etil-4-[1-(2-benzoilhidracino)etil]benzoato se preparó de forma similar a partir del isómero de movimiento más rápido de *tert*-butil 2-{1-[4-(etoxycarbonil)fenil]etil}hidracinacarboxilato. HPLC/MS: m/z = 313,4 (M+1) $^+$, R_t =3,09 min. Columna Daicel Quiracel OJ, 40°C, 0,5 ml/min, isopropanol 10%/n-heptano 90%: t 34,99 min; $[\alpha]_D^{20}$ =-194,4° (c1, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1H, s a), 7,65 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,39 (2H, t, J=8,0 Hz), 4,38 (2H, c, J=7,0 Hz), 4,34 (1H, c, J=7,0 Hz), 1,44 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz); RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) δ 167,81, 166,74, 148,73, 132,92, 132,15, 130,13, 130,02, 128,90, 127,43, 127,12, 61,20, 60,09, 21,52, 14,58.

Intermediario N

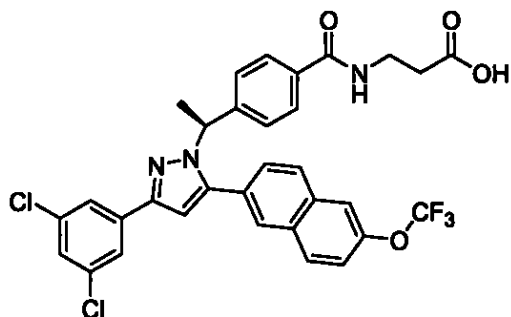


Etapa A *tert*-Butil (2*E*)-2-[4-(metoxycarbonil)benciliden]hidracinacarboxilato. Se preparó el compuesto del título usando la química descrita en el intermediario M, Etapa A anterior RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,55 (s, 9H); 3,92 (s, 3H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,88 (s a, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Hz, 2H).

Etapa B *tert*-Butil 2-[4-(metoxycarbonil)bencil]hidracinacarboxilato. Se preparó el compuesto del título usando la química descrita en el intermediario M, Etapa B anterior. RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (s, 9H), 3,91 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 6,03 (s a, 1H); 7,42 (c, J=8,3 Hz, 2H); 8,00 (d, J=8,3 Hz, 2H).

Etapa C Cloruro de [4-(Metoxycarbonil)bencil]hidracino. Se preparó el compuesto del título usando la química descrita en el intermediario M, Etapa C anterior. RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 3,91 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 7,54 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 2H). EM $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ Calc: 180,09; Obs (M+1): 181,12.

SÍNTESIS GENÉRICA DE PIRAZOLES, PROCEDIMIENTO A
EJEMPLO 1



5

Etapa A Etil 4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoato. Una solución de acetato de etil (3,5-diclorobenzoilo) (3,0 g, 11,5 mmol) y cloruro de {1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio (2,55 g, 10,4 mmol) se calentó a reflujo en HOAc (80 ml) durante 4 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, y el residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado 2x, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La cromatografía de columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-5% en gradiente DMC) dio 4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl]etil}benzoato de etilo como un sólido blanco. TLC (acetato de etilo 5%-DCM) R_f 0,43. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,78 (d, J=7,0 Hz, 3H); 3,55 (d, J=22,6 Hz, 1H); 3,60 (d, J=22,6 Hz, 1H); 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H); 5,57 (c, J=7,0 Hz, 1H); 7,39 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J=1,9 Hz, 2H); 8,02 (d, J=8,4 Hz, 2H) EM C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ Calc: 404,07; Obs (M+1): 405,20

Etapa B *tert*-Butil N-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato. Se disolvió etil 4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil} benzoato (2,23 g, 5,50 mmol) en MeOH-dioxano (1:1, 50 ml). Se añadió una disolución de NaOH (0,7 g/15 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Esto se acidificó con HCl 2 N (10 ml), y el solvente se eliminó y el residuo se secó a vacío para dar un sólido amarillo pálido (mezcla del ácido del producto y NaCl). Este sólido se suspendió en DMF (15 ml), seguido por DIEA (4,8 ml), clorhidrato de beta-alanina *t*-butil éster (3 g). Se añadió entonces una disolución de PyBOP (3,43 g) en DMF (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió más PyBOP (1 g) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Después de la adición de agua (5 ml), la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (150 ml), y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N 2X, K₂CO₃ 5% 2X, salmuera 2X. La evaporación del solvente dio un residuo aceitoso, que después de la cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-30% en DCM) dio *tert*-Butil N-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato como un sólido blanco RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,37 (s, 9H); 1,78 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,45 (t, J=7,0 Hz, 2H); 3,42 (c, J=7,0 Hz, 2H); 5,56 (c, J=7,1 Hz,

1H); 5,99 (s, 1H); 7,30 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,47 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,76 (d, J=1,9 Hz, 2H); 8,43 (t, J=5,6 Hz, 1H); 11,34 (s, 1H). EM $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_4$ Calc: 503,14; Obs (M+Na): 526,05.

Etapas C *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato. Se disolvieron *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-

5 1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato (2,05 g, 4,06 mmol), TEA (1,7 ml, 12 mmol) en THF (35 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (1,1 ml, 6,2 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó añadiendo acetato de etilo, agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N 2X, salmuera 2X, y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente y la cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo 0-10% en gradiente DCM) dio *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato como una película
10 seca incolora. RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,45 (s, 9H); 1,97 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,53 (t, J=5,9 Hz, 2H); 3,67 (c, J=5,9 Hz, 2H); 5,54 (c, J=7,1 Hz); 6,43 (s, 1H); 6,86 (t, J=6,2 Hz, 1H); 7,33 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J=2,0 Hz, 2H); 7,74 (d, J=8,4 Hz, 2H). EM $C_{26}H_{26}Cl_2F_3N_3O_6S$ Calc: 635,09; Obs (M+Na): 657,89.

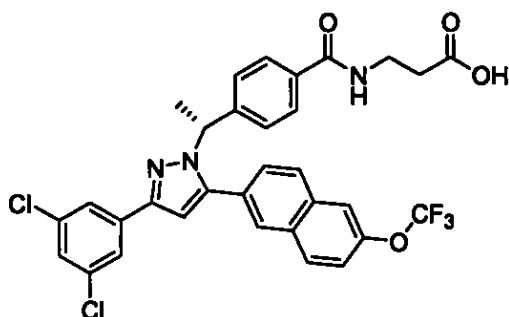
15 El *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato puede resolverse mediante HPLC quiral (columna ChiralPak AD, condiciones analíticas: isopropanol 6%/heptano, isómero (*S*) R_t =5,5 e isómero (*R*) 18,1 min, o usando cromatografía SFC MeOH 15% CO_2 , 50 ml/min). La esteoquímica absoluta de las dos muestras se estableció mediante la preparación de una muestra auténtica de *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato (columna ChiralPak AD, isopropanol 6%/heptano, R_t =15,8 min, coinyección con isómero (*S*) de los anteriores R_t =16,1 min) a
20 partir de trifluoroacetato de {(1*S*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil}hidracinio, *vide supra*). El isómero (*S*) se usó en la etapa D.

Alternativamente, se puede preparar *terc*-Butil *N*-(4-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato sin separación cromatográfica de
25 los enantiómeros a partir de etil 4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoato (Procedimiento C, Ejemplo 4, Etapa A) como se describe en las Etapas B y C anteriores.

Etapas D *N*-[4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil]- β -alanina. Se disolvieron *terc*-Butil *N*-(4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alaninato (10 mg, 0,016 mmol), ácido 6-trifluorometoxi-2-naftilbórico (5,1 mg, 0,02 mmol), y TEA (14 μ l, 0,1 mmol) en dimetoxietano (0,5 ml) y se desoxigenaron mediante ciclos de llenado de N_2 a vacío. El catalizador $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 10% mol) se
30 añadió y la mezcla se desoxigenó de nuevo antes de calentarse en un reactor de microondas hasta 100°C durante 10 min. La mezcla se inactivó con 1,5 ml de $CH_3CN:H_2O$ (3:1 con TFA 5%) y el producto se separó mediante HPLC preparativa en fase reversa. El producto recogido se trató con 1 ml de TFA-DCM
35

(1:2) durante 30 min, y el residuo se liofilizó para dar *N*-[4-((1*S*)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)benzoil]-β-alanina como un polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,91 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 2,46 (t, *J*=7,0 Hz, 2H); 3,41 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 5,78 (c, *J*=7,0 Hz, 1H); 7,21 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,57 (t, *J*=1,9 Hz, 1H); 7,58~7,60 (m, 2H); 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,94 (d, *J*=1,9 Hz, 2H); 8,04 (s a, 1H); 8,06 (s a, 1H); 8,09 (d, *J*=9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); 8,44 (t, *J*=5,5 Hz, 1H). EM C₃₂H₂₄Cl₂F₂N₃O₄ Calc: 641,11; Obs (M+1): 642,22

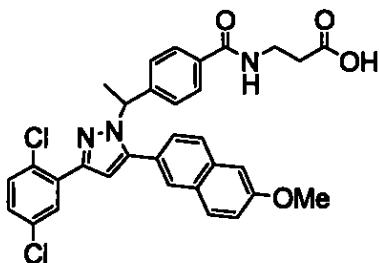
EJEMPLO 2



***N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-Diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)benzoil]-β-alanina.** *tert*-Butil *N*-[4-[(1*R*)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometoxi]sulfonyl]oxi)-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoil}-β-alaninato se convirtió como se describe en el Ejemplo 1, Etapa D a *N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il}etil)benzoil]-β-alanina como un polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,91 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 2,46 (t, *J*=7,0 Hz, 2H); 3,4 (m, 2H); 5,77 (c, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=8,2 Hz, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,56 (t, *J*=2,0 Hz, 1H); 7,57~7,60 (m, 2H); 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*=2 Hz, 2H); 8,04 (s a, 1H); 8,06 (s a, 1H), 8,09 (d, *J*=9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); 8,44 (t, *J*=5,5 Hz, 1H). EM C₃₂H₂₄Cl₂F₃N₃O₄ Calc: 641,11, Obs (M+1). 642,22.

SÍNTESIS GENÉRICA DE PIRAZOLES, PROCEDIMIENTO B

EJEMPLO 3



Etapa A Etal 3-(6-metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato. Se agitó una suspensión de MgCl₂ (3,5 g, 35 mmol), etilmalonato de potasio (4,6 g, 30 mmol), y trietilamina (15 ml, 105 mmol) en acetato de etilo seco (100 ml) a 40°C durante la noche. Se añadió entonces una suspensión de cloruro de 6-metoxinaftil-2-ácido (4,9 g, 22,2 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a la mezcla anterior. La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con 60 ml de HCl 2N, se agitó durante 5 min y después se lavó con HCl 0,5 N 2X, K₂CO₃ 5% 2X, salmuera 2X. La evaporación del solvente y el secado a vacío dieron etil 3-(6-metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato como un aceite. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,09 (s, 2H), 4,23 (c, J=7,1 Hz, 2H); 7,15 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,21 (dd, J=2,5 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,98 (dd, J=1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H); 8,38 (d, J=1,8 Hz, 1H). Aproximadamente el 10% de la forma enol se observa en el RMN

Etapa B 5-(6-Metoxi-2-naftil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona. Se calentaron a reflujo Etil 3-(6-metoxi-2-naftil)-3-oxopropanoato (5,0 g, 18,3 mmol) e hidracina anhidra (0,63 ml, 20 mmol) en HOAc (100 ml) durante 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se lavó con DCM y se recogió mediante filtración para dar 5-(6-metoxi-2-naftil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como un sólido blanquecino. Este compuesto existe en la forma enol en DMSO. RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (s, 3H), 5,95 (s, 1H); 7,17 (dd, J=2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,31 (d, J=2,7 Hz, 1H); 7,74~7,84 (m, 3H); 8,11 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 12 (a, 1H). EM C₁₄H₁₂N₂O₂ Calc: 240,09, Obs: (M+1) 241,08.

Etapa C 3-(6-Metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-5-il trifluorometanosulfonato. Se disolvieron 3-(6-Metoxinaft-2-il)-5-pirazolin-5-ona (1,58 g, 6,58 mmol) y piridina (1,62 ml, 20 mmol) en THF (20 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (1,68 ml, 10 mmol) a través de una jeringa. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y HCl 2N (10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con HCl diluido 2X, salmuera 2X. La evaporación del solvente dejó un residuo púrpura, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo 0,2-5% en DCM) para dar 3-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-5-il trifluorometanosulfonato como un sólido blanco. RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (s, 3H), 6,93 (d, J=2,2 Hz, 1H); 7,23 (dd, J=2,7 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,37 (d, J=2,7 Hz, 1H); 7,82~7,86 (m, 2H); 7,92 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H). EM C₁₅H₁₁F₃N₂O₄S, Calc: 372,04; Obs (M+1) 373,06.

Etapa D *terc*-Butil *N*-(4-acetilbenzoil)-β-alaninato. Se añadió una disolución de NaOH (1,7g/12ml) a metil 4-acetilbenzoato (5,04 g, 28,3 mmol) en MeOH-dioxano (2:1, 60 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se acidificó con HCl 5N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente dio ácido 4-acetilbenzoico como un sólido blanco.

Se disolvieron ácido 4-acetilbenzoico (2,45 g, 14,9 mmol), clorhidrato de beta-alanina t-butil éster (4,0 g, 22 mmol), DIEA (3,9 ml, 22 mmol) y DMPA (100 mg) en DCM (100 ml). Se añadió clorhidrato de EDC (3,5 g, 18 mmol) en porciones. Se añadió EDC adicional (0,7 g) una hora después para completar la reacción. Después de un total de 3 horas, la reacción se dividió entre acetato de etilo y HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N 3X, K₂CO₃ 5% 2X, salmuera 2X. La evaporación del solvente, y la cromatografía sobre SiO₂ (acetato de etilo 10-20% en DCM) dio *terc*-Butil *N*-(4-

acetilbenzoil)- β -alaninato como un sólido blanco. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ . 1,44 (s, 9H); 2,57 (t, J=7,0 Hz, 2H); 2,63 (s, 3H); 3,61 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,89 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H)

Etapa E *terc*-Butil *N*-[4-(1-hidroxietil)benzoil]- β -alaninato. Se añadió borohidruro de sodio (0,28g, 7,4 mmol) como un sólido a una disolución de *terc*-butil *N*-(4-acetilbenzoil)- β -alaninato (2,11 g, 7,24 mmol) en MeOH (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se inactivó añadiendo acetato de etilo (150 ml) y HCl 2N (50 ml). La capa orgánica se lavó con 1 NHCl 2X, salmuera 2X, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente y el secado a vacío dieron *terc*-Butil *N*-[4-(1-hidroxietil)benzoil]- β -alaninato como un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ : 1,46 (s, 9H); 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H); 2,55 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,67 (c, J=6,0 Hz, 2H); 4,94 (c, J=6,6 Hz, 1H); 6,88 (a, 1H); 7,42 (d, J=8,2 Hz, 2H); 7,72 (d, J=8,2 Hz, 2H). EM C₁₆H₂₃NO₄. Calc: 293,16; Obs (M+Na) 316,12.

Etapa F *terc*-Butil *N*-{4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoil}- β -alaninato. Se suspendieron 3-(6-Metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-5-il trifluorometanosulfonato (1,36 g, 3,65 mmol), *terc*-butil *N*-[4-(1-hidroxietil)benzoil]- β -alaninato (1,2 g, 4,02 mmol), y trifenilfosfina (1,44 g, 5,48 mmol) en DCM (25 ml). Se añadió lentamente diisopropil azodicarboxilato (0,87 ml, 4,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró hasta ~10 ml. Este residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, gradiente de acetato de etilo 25-30%) para dar 0,727 g de *terc*-Butil *N*-{4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoil}- β -alaninato, RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,45 (s, 9H); 2,01 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,53 (t, J=5,9 Hz, 2H); 3,67 (c, J=5,9 Hz, 2H); 3,94 (s, 3H); 5,56 (c, J=7,1 Hz, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,78 (a, 1H); 7,16 (a, 1H); 7,17 (dd, J=2,6 Hz, 9Hz, 1H); 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,74 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,78 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,93 (dd, J=1,8 Hz, 8,5 Hz, 1H); 8,14 (d, J=1,6 Hz, 1H). EM C₃₁H₃₂F₃N₃O₇S Calc: 647,19; Obs (M+Na): 670,02 y 1,165 g de *terc*-Butil *N*-{4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoil}- β -alaninato. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ . 1,46 (s, 9H); 1,85 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,55 (t, J=5,8 Hz, 2H); 3,68 (c, J=5,8 Hz, 2H); 3,95 (s, 3H); 5,52 (c, J=7,1 Hz, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,85 (a, 1H); 7,16 (d, J=2,6 Hz, 8,7 Hz, 1H); 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,24 (dd, J=1,5 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,62 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J=8,7 Hz, 1H); 7,71 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H). EM C₃₁H₃₂F₃N₃O₇S Calc: 647,19, obs (M+Na): 670,20.

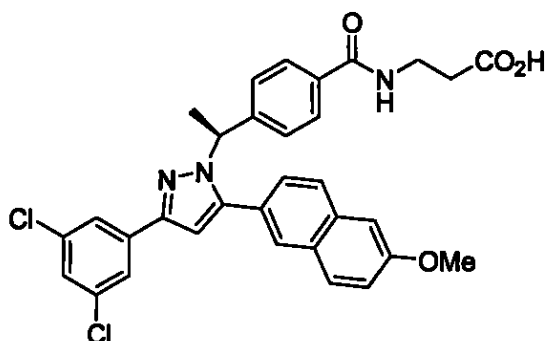
Etapa G *N*-(4-{1-[3-(2,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)- β -alanina. Se suspendieron *terc*-Butil *N*-{4-[1-(5-(6-metoxi-2-naftil)-3-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-1*H*-pirazol-1-il]etil]benzoil}- β -alaninato (26 mg, 0,04 mmol), ácido 2,5-diclorofenilbórico (15 mg, 0,08 mmol), y PdCl₂ (dppf) (12 mg, 0,014 mmol) en tolueno (0,6 ml) en un tubo de cristal. Se añadió una disolución de Cs₂CO₃ (5M, 25 μ l). La mezcla se desoxigenó mediante ciclos de relleno de N₂ a vacío, y se calentó en un reactor de microondas hasta 140°C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de fibra de vidrio, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₃CN-CH₂O, y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. El éster intermediario así obtenido se desprotegió por

tratamiento con TFA-DCM (1:2, 1ml) durante 30 min. La evaporación del solvente y la liofilización a partir de CH₃CN-CH₂O produjeron *N*-1-(4-(2-hidroxicarboniletilaminocarbonil)fenil)etil-3-(2,5-diclorofenil)-5-(6-metoxinaft-2-il)pirazol como un polvo fino. RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,90 (dd, J=6,9 Hz, 3H), 2,47 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,41 (c, J=7,1 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,79 (c, J=6,9 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=1,7 Hz, 8,3 Hz, 1H); 7,47 (dd, J=2,6 Hz, 8,6 Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1H); 7,74 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,83 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,88 (d, J=1,7 Hz, 1H); 7,90 (d, J=8,6 Hz, 1H); 7,92 (d, J=2,6 Hz, 1H). EM C₃₂H₂₇Cl₂N₃O₄ Calc: 587,14; Obs (M+1), 588,21.

La *N*-(4-{1-[3-(2,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alanina racémica preparada en el Ejemplo 3 se separó en sus enantiómeros por cromatografía usando una columna ChiralPak AS (10 x 250 mm), eluyendo con MeOH 40%:CO₂ (TFA 0,1 %) a 10 ml/min, 40°C para dar el Ejemplo 82 (Tabla 3) y el Ejemplo 106 (Tabla 4). La asignación estereoquímica se basó por tanteo en la comparación de los datos biológicos con otros análogos. Esto también se aplica a los Ejemplos 69, 83, 89, y 107

SÍNTESIS GENÉRICA DE PIRAZOLES, PROCEDIMIENTO C

EJEMPLO 4



Etapas A Etíl 4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoato

Se calentaron Etíl 3-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropanoato (4,2 g, 16,1 mmol) y

Trifluoroacetato de ((1*S*)-1-[4-(etoxicarbonil)fenil]etil)hidracinio (5,2 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) hasta 85°C durante 1 hora. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo 20% en hexanos) para dar Etíl 4-((1*S*)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]etil)benzoato como un sólido blanco. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,78 (d, J=7,0 Hz, 3H); 3,55 (d, J=22,6 Hz, 1H); 3,60 (d, J=22,6 Hz, 1H); 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H); 5,57 (c, J=7,0 Hz, 1H); 7,39 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,52 (d, J=1,9 Hz, 2H), 8,02 (d, J=8,4 Hz, 2H). EM C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃. Calc: 404,07; Obs (M+1): 405,20

Etapa B Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato.

Se disolvieron Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato (4,93 g, 12,2 mmol), y trietilamina (8,5 ml, 61 mmol) en THF (100 ml) a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (4,1 ml, 24,5 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua, HCl 1N 2X, y salmuera 2X. La cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-5% en hexanos) dio Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato como un aceite incoloro. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,98 (d, J=7,0 Hz, 3H); 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H), 5,55 (c, J=7,0 Hz, 1H); 6,43 (s, 1H); 7,33 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,68 (d, J=1,9 Hz, 2H); 8,02 (d, J=8,4 Hz, 2H).

Etapa C Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato.

Se disolvieron Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato (2,15 g, 4,0 mmol), ácido 6-metoxi-2-naftilbórico (1,18 g, 6,0 mmol), y trietilamina (1,2 ml, 8,0 mmol) en dimetoxietano (40 ml) en un tubo de pared gruesa. La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 15 min. Se añadió catalizador Pd(PPh₃) (350 mg, 8%), y el tubo de prueba se calentó en un reactor microondas hasta 100°C durante 15 minutos. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y HCl 1N. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl 2x 0,5, salmuera 2x, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró a través de una capa de Celite. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo 10-15% en hexanos) para dar etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato como una película seca. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,96 (d, J=7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,37 (c, J=7,1 Hz, 2H); 5,59 (c, J=7,0 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,17 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,6, 8,9 Hz, 1H); 7,28 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,29 (dd, J=1,8, 8,5 Hz, 1H); 7,30 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1H); 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,9 Hz, 2H); 7,99 (d, J=8,4 Hz, 2H); EM C₃₁H₂₆Cl₂N₂O₃ Calc: 544,13; Obs: 545,15.

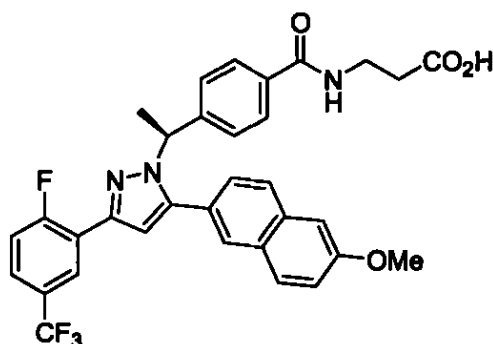
Etapa D Ácido 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoico.

Se disolvió Etil 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoato (3,53 g, 6,48 mmol) en MeOH-dioxano (1:1, 100 ml), y se añadió una disolución de NaOH (1,2 g, exceso/agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción hasta 50 ml, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera 2X y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente y el secado a vacío dieron ácido 4-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoico como un polvo blanco. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,97 (d, J=7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,61 (c, J=7,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,17 (d, J=2,5 Hz, H); 7,21 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H); 7,29 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H); 7,31 (t, J=1,9 Hz,

1H); 7.32 (d,J=8,4 Hz, 2H), 7.63 (d,J=1,6 Hz, H); 7.67 (d,J=9,0 Hz, 1H), 7.77 (d,J=8,4 Hz, 1H); 7.80 (d,J=1,9 Hz, 2H); 8.05 (d,J=8,4 Hz, 2H).

Etapa E *N*-(4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-**alanina**. Se disolvieron ácido 4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-Diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-

EJEMPLO 5



44

Etapa A Etil 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato. Se suspendieron etilmalonato de potasio (10,2 g, 60 mmol), $MgCl_2$ (6,3 g, 66 mmol), y trietilamina (28 ml, 200 ml) en acetato de etilo seco (200 ml) y se calentaron hasta 40°C durante 15 horas. Se añadió lentamente por goteo (en aproximadamente una hora) una disolución de 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoil cloruro (10 g, 44,1 mmol) en acetato de etilo (40 ml). Después de una hora más, la mezcla se trató con HCl 2 N (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N 2X, K_2CO_3 5% 2X, salmuera 2X, y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente y el secado a vacío dieron etil 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato como un aceite amarillo claro. RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,25 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,32 *; 4,00 (d, J_{F-H} =3Hz, 2H); 4,21 (c, J=7,4 Hz, 2H), 5,8*; 7,22*; 7,29 (t, J=10,3 Hz, 1H); 7,66*; 7,82 (a, 1H); 8,14*, 8,24 (d, J=6,4 Hz, 1H). La forma enol* existe en aproximadamente 35%.

Etapa B Etil 4-((1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil)benzoato. Se calentaron Etil 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato (3 g, 9,7 mmol) y trifluoroacetato de {(1S)-1-[4-(etoxycarbonil)fenil]etil}hidracinio (2,64 g, 8,2 mmol) en acetonitrilo seco (150 ml) hasta 85°C durante 8 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo 25% en hexanos) para dar etil 4-((1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil)benzoato como un sólido blanco. RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,38 (t, J=7,1, 3H); 1,82 (d, J=7,2 Hz, 3H); 3,81 (dd, J=3 Hz, 23,9 Hz, 1H); 3,87 (dd, J=3 Hz, 23,9 Hz, 1H); 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H), 5,60 (c, J=7,2 Hz, 1H); 7,25 (t, J=9,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,66 (a, 1H); 8,03 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,25 (dd, J=1,8 Hz, 6,4 Hz, 1H). EM $C_{21}H_{18}F_4N_2O_3$ Calc: 422,13; Obs (M+1): 423,09.

Etapa C Etil 4-[(1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil]benzoato. Se disolvieron Etil 4-((1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil)benzoato (1,42 g, 3,36 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,3 mmol) en THF (25 ml) y se enfriaron hasta -78°C. Se añadió anhídrido trifílico (1,1 ml, 6,6 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua, HCl 1N 2X, y salmuera 2X. La cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo 50-5% en hexanos) dio etil 4-[(1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil]benzoato como un aceite incoloro. RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 2,01 (d, J=7,0 Hz, 3H); 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H); 5,59 (c, J=7,0 Hz, 1); 6,64 (d, J_{F-H} =3,5 Hz, 1H); 7,25 (t, J=9,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,59 (m, 1H); 8,03 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,38 (dd, J=2,7 Hz, 6,7 Hz, 1H) EM $C_{22}H_{17}F_7N_2O_5S$ Calc 554,07; Obs (M+1): 555,16.

Etapa D Etil 4-[(1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil]benzoato. Se disolvieron Etil 4-[(1S)-1-{3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}etil]benzoato (1,05 g, 1,90 mmol), ácido 6-metoxi-2-naftilbórico (0,43 g, 2,1 mmol), y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) en DME (20 ml) Después de la

desoxigenación (ciclos de N₂ a vacío) se añadió Pd(PPh₃). La mezcla se desoxigenó de nuevo y se calentó en un reactor de microondas hasta 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 5-20% en gradiente de hexano) para dar etil 4-((1*S*)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoato como un gel incoloro. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,99 (d, J=7,1 Hz, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,37 (c, J=7,1 Hz, 2H); 5,64 (c, J=7,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J_{F-H}=4,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,20 (dd, J=2,5 Hz, 8,9 Hz, 1H); 7,25 (t, J=9,5 Hz, 1H); 7,30 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,32 (dd, J=1,5 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,66 (d, J=1,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J=8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J=8,4 Hz, 2H); 8,48 (dd, J=2,7 Hz, 6,8 Hz, 1H). EM C₃₂H₂₆F₄N₂O₃ Calc: 562,19; Obs (M+1): 563,33.

Etapas E Ácido 4-((1*S*)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoico. Se disolvió Etil 4-((1*S*)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoato (2,87 g, 5,11 mmol) en MeOH-dioxano (1:2, 60 ml) y se trató con NaOH (2,5 g, exceso) en agua (20 ml). La mezcla se aclaró lentamente con agitación, y se dejó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró primero hasta ~ 30 ml, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera 2X y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente y el secado a vacío dieron ácido 4-((1*S*)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoico como una espuma seca incolora. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,00 (d, J=7,0 Hz, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,65 (c, J=7,0 Hz, 1H); 6,88 (d, J_{F-H}=4,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J=2,5 Hz, 1H); 7,20 (dd, J=2,5 Hz, 8,9 Hz, 1H); 7,26 (t, J=8,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, J=1,8 Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J=8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H); 8,06 (d, J=8,4 Hz, 2H); 8,48 (dd, J=2,9 Hz, 6,9 Hz, 1H). EM C₃₀H₂₄F₄N₂O₃ Calc: 534,16; Obs (M+1): 535,17.

Etapas F N-(4-((1*S*)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alanina. Se disolvieron ácido 4-((1*S*)-1-[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoico (2,93 g, 5,48 mmol), clorhidrato de beta-alanina t-butil éster (2,73 g, 15 mmol), y DIEA (3,5 ml, 20 mmol) en DMF (35 ml), seguido por la adición lenta de PyBOP (2,93 g, 5,62 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó durante 10 min, y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con HCl 1N 2x, K₂CO₃ 5%, y salmuera 2x. El solvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo 0-6% en gradiente de DCM) para dar *tert*-butil N-(4-((1*S*)-1-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoil)-β-alaninato como una espuma seca. RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (s, 9H); 1,92 (d, J=6,9 Hz, 3H); 2,44 (t, J=7,0 Hz, 2H); 3,41 (c, J=7,0 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,80 (c, J=6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J_{F-H}=3,8 Hz, 1H); 7,21 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,22 (dd, J=2,6 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H); 7,44 (dd, J=2,6 Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,58 (t, J=9,7 Hz, 1H); 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,83

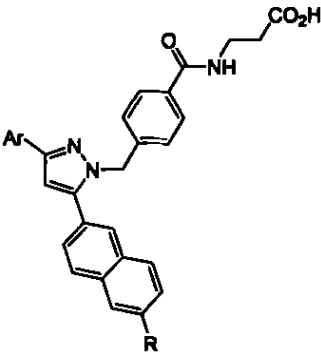
(d,J=9,0 Hz, 1H); 7,89 (d,J=2,6 Hz, 1H); 7,90 (d,J=8,5 Hz, 1H); 8,33 (dd, J=2,8 Hz, 6,6 Hz, 1H); 8,44 (t,J=5,5 Hz, NH). EM C₃₇H₃₅F₄N₃O₄ Calc: 661,26; Obs (M+1): 662,29

5 El t-butil éster se desprotegió con TFA-DCM (1:2, 300 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación y secado a vacío, el residuo se liofilizó a partir de CH₃CN:H₂O (1:1, 300 ml) para dar N-(4-((1*S*)-1[3-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-metoxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]etil}benzoyl-β-alanina como un polvo fino. ([α]_D²⁰=-6° (c 2, MeOH)). RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,92 (d,J=6,9 Hz, 3H); 2,47 (t,J=6,8 Hz, 2H); 3,41 (c, J=6,8Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 5,80 (c,J=6,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J_{F-H}=3,8 Hz, 1H); 7,20 (d,J=8,4 Hz, 2H); 7,23 (dd,J=2,8 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d,J=2,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=2,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,58 (t,J=9,7 Hz, 1H); 7,73 (d,J=8,4 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,84 10 (d,J=9,0 Hz, 1H); 7,89 (d,J=2,0 Hz, 1H); 7,90 (d,J=8,6 Hz, 1H); 8,33 (dd, J=2,8 Hz, 6,9 Hz, 1H); 8,45 (t,J=5,5 Hz, 1H NH). EM C₃₃H₂₇F₄N₃O₄ Calc: 605,19, Obs (M+1): 606,32.

Los compuestos enunciados en las Tablas 1-6 se prepararon siguiendo los procedimientos destacados para los Ejemplos 1-5.

TABLA 1

15

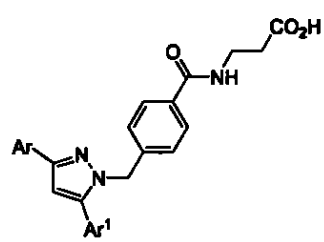


Ejemplo	Ar	R	Datos EM-CL	Procedimiento
6	3,5-diCF ₃ Ph	H	Calc 611,16 Obs. 612,36	A
7	3,5-diClPh	H	Calc: 543,11 Obs 544,28	A
8	3,5-diClPh	MeO	Calc: 573,12 Obs: 574,22	A
9	4-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 589,18 Obs. 590,26	A
10	4-CF ₃ , 2-PrOPh	H	Calc: 601,22 Obs: 602,38	A

11	4-CF ₃ , 2-PrOPh	MeO	Calc: 631,23 Obs: 632,41	A
12	3,5-diClPh	CF ₃ O	Calc: 627,09 Obs: 628,27	A
13	4-CF ₃ OPh	CF ₃ O	Calc: 643,15 Obs: 644,32	A
14	4-CF ₃ , 2-PrOPh	CF ₃ O	Calc: 685,20 Obs: 686,36	A
15	3-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc: 583,19 Obs: 584,23	B
16	4-Cl, 3-FPh	MeO	Calc: 557,15 Obs: 558,18	B
17	2,4-diFPh	MeO	Calc: 541,18 Obs: 542,30	B
18	2-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 589,18 Obs: 590,21	B
19	2-EtOPh	MeO	Calc: 549,23 Obs: 550,27	B
20	2-F, 5-CF ₃ Ph	MeO	*	B
21	4-Cl, 2-EtOPh	MeO	*	B

* Datos de espectroscopía de masas no disponibles- Datos RMN ¹H para el Ejemplo 20 – RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,46 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,40 (c, J=7,0 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H), 5,62 (s, 2H); 7,03 (d, J_{FH}=3,7 Hz, 1H); 7,11 (dd, J=8,1 Hz, 2H); 7,21 (dd, J=2,5, 9,1 Hz, 1H); 7,37 (d,J=2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (t,J=9,6 Hz, 1H); 7,72 (d,J=8,1 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,83 (d, J=9,1 Hz, 1H); 7,89 (d,J=8,5 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H); 8,30 (dd, J=2,7, 6,7 Hz, 1H), 8,45 (t, NH, J=5,6 Hz, 1H).
 Datos RMN ¹H para el Ejemplo 21 – RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,41 (d,J=6,8 Hz, 3H), 2,46 (t,J=7,0 Hz, 2H); 3,40 (c, J=6,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,17 (c, J=6,8 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,05 (dd,J=2,0, 8,3 Hz, 1H); 7,11 (d,J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d,J=2,0 Hz, 2H); 7,21 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H); 7,36 (d,J=2,5 Hz, 1H); 7,50 (d a,J=8,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J=8,2 Hz, 2H); 7,82 (d,J=9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,92 (s a, 1H); 7,95 (d, J=8,3 Hz, 1H); 8,45 (t, NH, J=5,6 Hz, 1H).

TABLA 2



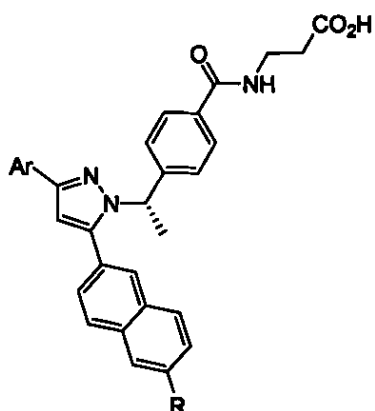
Ejemplo	Ar	Ar¹	Datos EM-CL	Procedimiento
22	3,5-diClPh		Calc: 627,09 Obs 628,27	A
23	4-CF₃OPh		Calc: 643,15 Obs: 644,32	A
24	4-CF₃, 2-PrOPh		Calc: 685,20 Obs: 686,35	A
25	3,5-diClPh		*	A
26	3,5-diClPh		*	A

- 5 DATOS DE ESPECTROSCOPIA DE MASAS NO DISPONIBLES. RMN ¹H PARA EL EJEMPLO 25 – RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 2,45 (T, J=7,1 Hz, 2H); 3,40 (C, J=6 Hz, 2H); 5,61 (S, 2H); 7,13 (D, J=8,2 Hz, 2H); 7,35 (S, 1H); 7,57 (T, J=1,9 Hz, 1H); 7,63 (D A, J=7,8 HZ, 1H); 7,66 (T, J=7,7 HZ, 1H); 7,72 (D, J=8,2 HZ, 2H); 7,77 (DD, J=1,7, 8,8 HZ, 1H); 7,92 (D, J=1,9 HZ, 2H); 7,98 (D, J=7,7 HZ, 1H); 8,15 (D, J=8,8 HZ, 1H); 8,19 (S A, 1H); 8,45 (T, NH, J=5,6 HZ, 1H). DATOS RMN ¹H PARA EL
- 10 EJEMPLO 26 – RMN (500 MHZ, DMSO-D₆) δ: 2,45 (T, J=7,1 HZ, 2H); 3,41 (C, J=7,0 HZ, 2H); 5,57 (S, 2H); 7,14 (D, J=8,2 HZ, 2H); 7,39 (S, 1H); 7,58 (T, J=1,9 HZ, 1H); 7,61 (D A, J=8,0 HZ, 1H); 7,66 (T,J=7,9 HZ, 1H); 7,76 (D,J=8,3 HZ, 3H), 7,94 (D,J=1,9 HZ, 2H); 8,02 (S A, 1H); 8,04 (D, J=8,1 HZ, 1H); 8,18 (D,J=8,3 HZ, 1H); 8,47 (T,NH,J=5,6 HZ)

120

1

TABLA 3



Ejemplo	Ar	R	Datos EM-CL	Procedimiento
27	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	Calc: 665,19 Obs: 666,32	A
28	4-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc: 611,22 Obs: 612,03	A
29	5-Cl, 2CF ₃ OPh	CF ₃ O	Calc: 691,13 Obs: 691,88	A
30	5-Cl, 2CF ₃ OPh	MeO	Calc: 637,16 Obs: 638,12	A
31	3,5-diClPh	EtO	Calc: 601,15 Obs: 602,06	A
32	4CF ₃ OPh	MeO	Calc: 603,20 Obs: 604,10	A
33	3,5-diClPh	CF ₃	Calc: 625,11 Obs: 626,16	A
34	3,5-diClPh	Cl	Calc: 591, 09 Obs: 594,10	A
35	5-Cl, 2CF ₃ OPh	CF ₃	Calc: 675,14 Obs: 676,20	A
36	5-Cl, 2CF ₃ OPh	Cl	Calc: 641,11 Obs: 642,18	A
37	3,4-diClPh	MeO	Calc: 587,14 Obs: 588,19	A

120

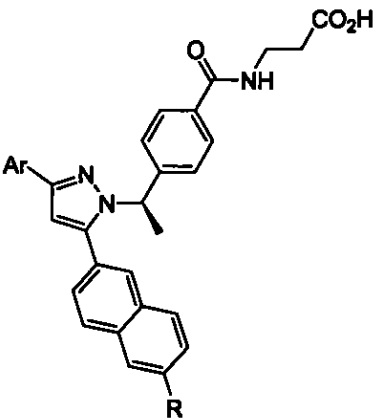
38	3,4-diClPh	CF ₃ O	Calc: 641,11 Obs: 642,07	A
39	4-Cl, 2CF ₃ OPh	MeO	Calc: 637,16 Obs: 638,15	A
40	4-Cl, 2CF ₃ OPh	CF ₃ O	Calc: 691,13 Obs: 691,80	A
41	3,4,5-triFPh	MeO	Calc: 573,19 Obs: 574,17	A
42	3,4,5-triFPh	CF ₃ O	Calc: 627,16 Obs: 628,14	A
43	3-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 603,20 Obs: 604,23	A
44	3-CF ₃ OPh	CF ₃ O	Calc: 657,17 Obs: 658,21	A
45	3-Cl, 4-FPh	MeO	Calc: 571,17 Obs: 572,28	A
46	3-Cl, 4-FPh	CF ₃ O	Calc: 625,14 Obs: 626,21	A
47	2-F, 4CF ₃ Ph	MeO	Calc: 605,19 Obs: 606,31	A
48	2-F, 4CF ₃ Ph	CF ₃ O	Calc: 659,17 Obs: 660,26	A
49	2-F, 4CF ₃ Ph	EtO	Calc: 619,21 Obs: 620,29	A
50	3-Cl, 4-FPh	EtO	Calc: 585,18 Obs: 586,26	A
51	3-Cl, 4-FPh	CF ₃	Calc: 609,14 Obs: 610,28	A
52	2-F, 4CF ₃ Ph	CF ₃	Calc: 643,17 Obs: 644,31	A
53	3,4,5-TriFPh	CF ₃	Calc: 611,17 Obs: 612,30	A
54	3CF ₃ OPh	CF ₃	Calc: 641,17 Obs: 642,35	A
55	3,4-diClPh	CF ₃	Calc: 625,11	A

			Obs: 626,28	
56	2-F, 5CF ₃ Ph	EtO	Calc. 619,21 Obs: 620,25	A
57	2-F, 5CF ₃ Ph	CF ₃ O	Calc. 659,17 Obs: 660,21	A
58	3,5-diClPh	OH	Calc: 573,12 Obs 574,18	A
59	4-CF ₃ , 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	Calc: 657,25 Obs: 658,22	A
60	4-CF ₃ , 2-EtOPh	MeO	Calc: 631,23 Obs 632,06	A
61	4-CF ₃ , 2-cPentOPh	MeO	Calc: 671,26 Obs: 672,18	A
62	4-Cl, 2CF ₃ OPh	CF ₃	Calc: 675,14 Obs: 676,19	A
63	3-Cl, 4-FPh	Cl	Calc. 575,12 Obs: 576,20	A
64	2-F, 4CF ₃ Ph	Cl	Calc: 609,14 Obs: 610,20	A
65	3,4,5-triFPh	Cl	Calc. 577,14 Obs: 578,20	A
66	3CF ₃ OPh	Cl	Calc: 607,15 Obs. 608,20	A
67	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	Cl	Calc: 641,11 Obs: 642,20	A
68	3,4-diClPh	Cl	Calc: 591,09 Obs 594,20	A
69	3,4-diFPh	MeO	Calc: 555,20 Obs: 556,29	B
70	5-Cl, 2-FPh	MeO	Calc: 571,17 Obs: 572,20	A
71	5-Cl, 2-FPh	CF ₃ O	Calc: 625,14 Obs: 626,20	A
72	3-Cl, 4-MeOPh	MeO	Calc: 583,19 Obs: 584,20	A

73	3-Cl, 4-EtOPh	MeO	Calc: 597,20 Obs: 598,20	A
74	3-Cl, 4-PrOPh	MeO	Calc: 611,22 Obs: 612,30	A
75	3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	MeO	Calc: 623,22 Obs: 624,30	A
76	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO	Calc: 637,23 Obs: 638,30	A
77	5-Cl, 2-MeOPh	MeO	Calc: 583,19 Obs: 584,14	A
78	5-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc: 597,2 Obs: 598,21	A
79	5-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc: 611,22 Obs: 612,19	A
80	5-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	Calc: 623,22 Obs: 624,19	A
81	5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	Calc: 637,23 Obs: 638,22	A
82	2,5-diClPh	MeO	Calc: 587,14 Obs: 588,31	B
83	2,3,5-triClPh	MeO	Calc: 621,10 Obs: 622,20	B
84	3-Cl, 4-MeOPh	Cl	Calc: 587,14 Obs: 588,20	A
85	3-Cl, 4-EtOPh	Cl	Calc: 601,15 Obs: 602,20	A
86	3-Cl, 4-PrOPh	Cl	Calc: 615,17 Obs: 616,00	A
87	3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	Cl	Calc: 627,17 Obs: 628,20	A
88	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl	Calc: 641,18 Obs: 642,20	A
89	3-CF ₃ Ph	Cl	Calc: 587,20 Obs: 588,39	B
90	2,5-diFPh	MeO	Calc: 555,20	A

			Obs:556,25	
91	2,5-diFPh	CF ₃ O	Calc: 609,17 Obs: 610,24	A
92	2,4,5-triFPh	MeO	Calc: 573,19 Obs 574,30	A
93	2,4,5-triFPh	CF ₃ O	Calc: 627,16 Obs: 628,20	A
94	2-F, 5-CF ₃ Ph	Cl	Calc 609,14 Obs. 610,30	A
95	4-Cl, 2-MeOPh	MeO	Calc: 583,19 Obs: 584,30	A
96	4-Cl, 2-EtOPh	MeO	Calc: 597,20 Obs: 598,30	A
97	4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	Calc: 637,23 Obs: 638,40	A
98	4-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	Calc: 623,22 Obs 624,30	A
99	4-Cl, 2-PrOPh	Cl	Calc 615,17 Obs: 616,30	A

TABLA 4

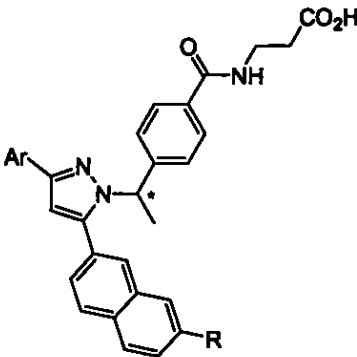


5

Ejemplo	Ar	R	Datos EM-CL	Procedimiento
100	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	Calc: 665,19 Obs: 666,32	A

101	4-Cl, 2-PrOPh	MeO	Calc: 611,22 Obs:612,37	A
102	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O	Calc 691,13 Obs: 691,90	A
103	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 637,16 Obs: 638,16	A
104	3,5-diClPh	MeO	Calc: 587,14 Obs: 588,26	B
105	3,5-diClPh	CF ₃ O	Calc: 625,11 Obs: 626,28	A
106	2,5-diClPh	MeO	Calc: 587,14 Obs 588,31	B
107	2,3,5-diClPh	MeO	Calc: 621,10 Obs:622,20	B

TABLA 5

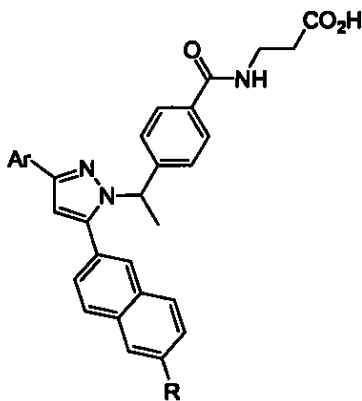


5

Ejemplo	Ar	R	Estereoquímica	Datos EM-CL	Procedimiento
108	3,5-diClPh	CF ₃ O	<i>S</i>	Calc:641,11 Obs: 642,21	A
109	3,5-diClPh	CF ₃ O	<i>R</i>	Calc:641,11 Obs:642,21	A
110	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	<i>S</i>	Calc:665,19 Obs:666,31	A
111	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	<i>R</i>	Calc:665,19 Obs:666,31	A

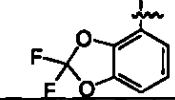
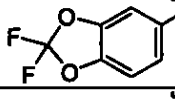
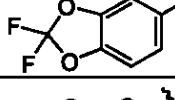
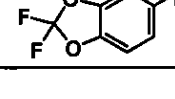
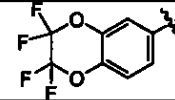
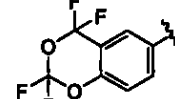
112	3,5-diClPh	CF ₃	racémico	Calc:625,11 Obs:625,91	A
113	5-Cl, 2- CF ₃ OPh	CF ₃	racémico	Calc:675,14 Obs:675,87	A
114	5-Cl, 2- CF ₃ OPh	CF ₃ O	racémico	Calc:691,13 Obs 691,83	A

TABLA 6



5

Ejemplo	Ar	R	Datos EM-CL	Procedimiento
115	3,5-diClPh	H	Calc: 557,13 Obs: 558,0	A
116	4-CF ₃ OPh	H	Calc. 573,19 Obs: 574,17	A
117	4-CF ₃ OPh	EtO	Calc: 617,21 Obs: 618,33	A
118	4-Cl, 2-PrOPh	H	Calc 581,21 Obs 582,30	A
119	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	H	Calc. 607,15 Obs: 608,09	A
120		CF ₃ O	Calc: 653,16 Obs: 654,17	A
121		MeO	Calc: 599,19 Obs: 600,23	A

122		H	Calc: 569,18 Obs: 570,18	A
123		MeO	Calc: 599,19 Obs: 600,20	A
124		H	Calc: 569,18 Obs: 570,20	A
125		CF ₃ O	Calc: 653,16 Obs: 654,23	A
126	4-ClPh	MeO	Calc: 553,18 Obs: 554,02	A
127	4- ^t BuPh	MeO	Calc: 575,28 Obs: 576,12	B
128	3-F, 4-EtOPh	MeO	Calc: 581,23 Obs: 582,31	B
129	3-F, 4-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 621,19 Obs: 622,26	B
130	3,5-diFPh	MeO	Calc: 555,20 Obs: 556,15	B
131	4-FPh	MeO	Calc: 537,21 Obs: 538,16	B
132	3-EtOPh	MeO	Calc: 563,24 Obs: 564,29	B
133	3-Me, 4-FPh	MeO	Calc: 551,2 Obs: 552,20	B
134	3-F, 4-MeO	MeO	Calc: 567,22 Obs: 568,17	B
135		MeO	Calc: 648,18 Obs: 650,24	B
136		MeO	Calc: 649,18 Obs: 650,10	B
137	2- ⁱ -PrOPh	MeO	Calc: 577,26 Obs: 578,0	B
138	2-MeO, 4-FPh	MeO	Calc: 567,22 Obs: 568,20	B

139	3-ClPh	MeO	Calc. 553,18 Obs: 554,15	B
140	2,4-diFPh	MeO	Calc. 555,20 Obs: 556,30	B
141	4-Cl, 3-FPh	MeO	Calc. 571,17 Obs: 572,28	B
142	2-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 603,20 Obs 604,32	B
143	2-FPh	MeO	Calc: 537,21 Obs: 538,33	B
144	3-Cl, 4-CF ₃ Ph	MeO	Calc. 621,16 Obs: 622,29	B
145	3-MePh	MeO	Calc: 533,23 Obs: 534,35	B
146	3-Cl, 4-CF ₃ OPh	MeO	Calc: 637,16 Obs: 638,23	B
147	4-Me, 2-MeOPh	MeO	Calc 563,24 Obs: 564,31	B
148	5-F, 2-MeO	MeO	Calc 567,22 Obs: 568,28	B
149	2,4-diClPh	MeO	Calc: 587,14 Obs: 588,21	B

ENSAYOS BIOLÓGICOS

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la unión del glucagon y su utilidad al tratar o prevenir la diabetes mellitus de tipo 2 y las condiciones relacionadas puede demostrarse mediante los siguientes ensayos *in Vitro*. Ensayo de unión del receptor de glucagon

- 5 Una línea celular estable CHO (ovario de hámster chino) que expresaba receptor de glucagon humano clonado se mantuvo como se describe (Chicchi y col. *J Biol Chem* 272, 7765-9(1997), Cascieri y col. *J Biol Chem* 274, 8694-7(1999). Para determinar la afinidad de unión antagonística de los compuestos, se incubaron 0,002 mg de las membranas celulares de estas células con ¹²⁵I-Glucagon (New England Nuclear, MA) en un buffer que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl 5 mM, EDTA 2 mM,
- 10 Glicerol 12%, y 0,200 mg de gotas de PVT SPA recubiertas con WGA (Amersham), +/- compuestos o glucagon sin marcar 0,001 MM. Después de 4-12 horas de incubación a temperatura ambiente, se determinó la radiactividad unida a las membranas celulares en un contador de detección de emisión radiactiva (Wallac-Microbeta). Los datos se analizaron usando el programa de software Prism de

GraphPad. Los valores CI_{50} se calcularon usando análisis de regresión no lineal asumiendo la competición por un único sitio. Los valores CI_{50} para los compuestos de la invención están generalmente en el intervalo tan bajo como aproximadamente 1 nM hasta tan alto como aproximadamente 500 nM, y tienen así utilidad como antagonistas del glucagón.

5 Inhibición de la formación de AMPc intracelular estimulado por glucagon

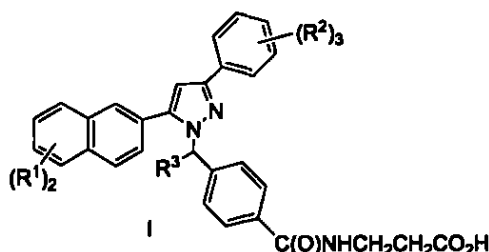
10 Se cultivaron células CHO que crecían exponencialmente que expresaban el receptor del glucagon humano con la ayuda de un medio de disociación libre de enzimas (Specialty Media), se sedimentaron a baja velocidad, y se resuspendieron en el tampón de estimulación celular incluido en el kit Flash Plate cAMP (New England Nuclear, SMP0004A). El ensayo de la adenilato ciclasa se estableció según las instrucciones del fabricante. Rápidamente, los compuestos se diluyeron de las soluciones madre en DMSO y se añadieron a las células a una concentración de DMSO final de 5%. Las células preparadas como anteriormente, se preincubaron en placas ultrarrápidas recubiertas con anticuerpos anti AMPc (NEN) en presencia de compuestos o controles de DMSO durante 30 minutos, y después se estimularon con glucagon (250 pM) durante unos 30 minutos adicionales. La estimulación celular se paró mediante la adición de una cantidad igual de un tampón de detección que contenía tampón de lisis así como marcador de AMPc marcado con ^{125}I (NEN). Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente se determinó la radiactividad ligada en un contador de centelleo líquido (TopCount Packard Instruments). La actividad basal (inhibición 100%) se determinó usando el control de DMSO mientras que la inhibición 0% se definió en la cantidad de AMPc de pmol producida por glucagon 250 pM.

20 Algunas formas de realización de la invención se han descrito en detalle; sin embargo, otras numerosas formas de realización se contemplan como incluidas en la invención. Así, las reivindicaciones no se limitan a las formas de realización específicas descritas en la presente invención. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones que se citan en la presente invención se incorporan en la presente invención por referencia en su totalidad.

25

REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto representado por la fórmula I:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Cada R^1 es H o se selecciona del grupo constituido por:

- (a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,
- 10 (b) alquilo C_{1-6} o O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (i) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_pR^5$, NO_2 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;
- 15 cada R^2 se selecciona de R^1 como se define anteriormente, o se pueden tomar juntos 2 grupos R^2 para representar una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F;
- R^3 es H o alquilo C_{1-3} ,
- R^4 es H, alquilo C_{1-6} , y
- R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , Arilo o Ar-
- 20 alquilo C_{1-10} ;
- R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

- un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 , (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (1) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $\text{S}(\text{O})_pR^5$, NO_2 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 .
- 25

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo u OH; y (b) alquilo C_{1-4} u O-alquilo C_{1-4} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-3 grupos halo.
- 5 4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 tomados juntos representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F.
- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que: R^3 representa H o metilo
6. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:
un R^1 es H y el otro es H o se selecciona del grupo constituido por:
- 15 (a) halo, OH, CO_2R^4 , CN, SO_pR^5 o NO_2 ,
(b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con (i) 1-5 grupos halo hasta un grupo perhaloalquilo; (2) CO_2R^4 ; (3) fenilo opcionalmente sustituido como sigue: (i) 1-5 grupos halo, (ii) 1 grupo CO_2R^4 , CN, $S(O)_pR^5$, NO_2 o $C(O)NR^6R^7$, (iii) 1-2 grupos alquilo o alcoxi C_{1-10} , cada uno opcionalmente sustituido con: 1-5 halo, hasta perhaloalquilo, y 1-2 grupos OH o CO_2R^4 ;
- 20 cada R^2 representa H o se selecciona del grupo constituido por: (a) halo seleccionado de Cl y F, (b) alquilo C_{1-6} u O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o dos grupos R^2 tomados juntos representan una estructura cíclica de 5-6 miembros condensada que contiene 1-2 átomos de oxígeno, y 1-2 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de F, y
- 25 R^3 representa H o metilo;
 R^4 es H o alquilo C_{1-6} ,
 R^5 representa un miembro seleccionado del grupo constituido por: alquilo C_{1-10} , Arilo o Arilalquilo C_{1-10} .
 R^6 y R^7 representan cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} , y p es 0, 1 ó 2.
- 30 7. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que un R^1 representa H y el otro se selecciona de Cl, F, CF_3 u O-alquilo C_{1-3} ;
 R^2 representa halo, CF_3 , O-alquilo C_{1-3} u OCF_3 , y
 R^3 es H o metilo.
- 35 8. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de las siguientes tablas:

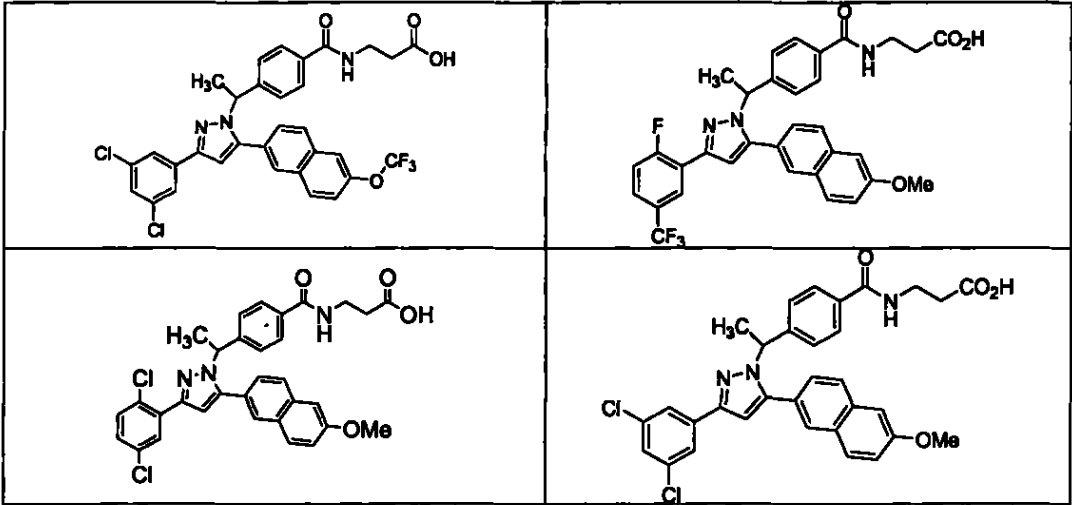
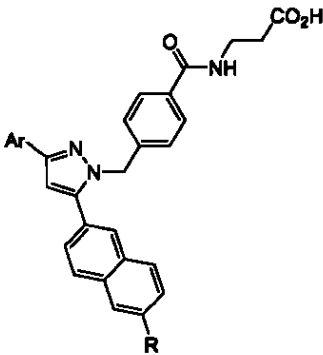


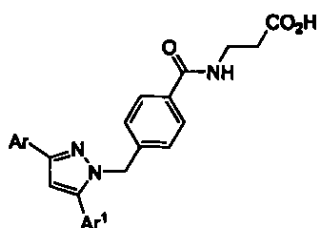
TABLA 1



5

Ar	R	Ar	R
3,5-diCF ₃ Ph	H	3,5-diClPh	H
3,5-diClPh	MeO	4-CF ₃ OPh	MeO
4-CF ₃ , 2-PrOPh	H	4-CF ₃ , 2-PrOPh	MeO
3,5-diClPh	CF ₃ O	4-CF ₃ OPh	CF ₃ O
4-CF ₃ , 2-PrOPh	CF ₃ O	3-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
2-CF ₃ OPh	MeO	2-EtOPh	MeO
2-F, 5-CF ₃ Ph	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO

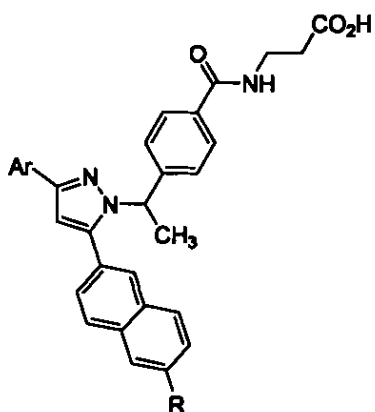
TABLE 2



Ar	Ar¹	Ar	Ar¹
3,5-diClPh		4-CF3OPh	
4-CF3, 2-PrOPh		3,5-diClPh	
3,5-diClPh			

5

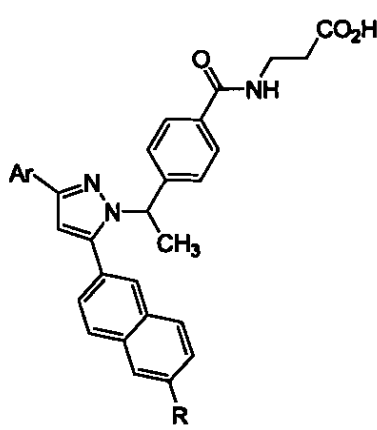
TABLE 3



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF3O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF3OPh	CF3O	5-Cl, 2-CF3OPh	MeO
3,5-diClPh	EtO	4-CF3OPh	MeO
3,5-diClPh	CF3	3,5-diClPh	Cl
5-Cl, 2-CF3OPh	CF3	5-Cl, 2-CF3OPh	Cl
3,4-diClPh	MeO	3,4-diClPh	CF3O

4-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3,4,5-triFPh	MeO	3,4,5-triFPh	CF ₃ O
3-CF ₃ OPh	MeO	3-CF ₃ OPh	CF ₃ O
3-Cl, 4-FPh	MeO	3-Cl, 4-FPh	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	MeO	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃ O
2-F, 4-CF ₃ Ph	EtO	3-Cl, 4-FPh	EtO
3-Cl, 4-FPh	CF ₃	2-F, 4-CF ₃ Ph	CF ₃
3,4,5-triFPh	CF ₃	3-CF ₃ OPh	CF ₃
3,4-diClPh	CF ₃	2-F, 5-CF ₃ Ph	EtO
2-F, 5-CF ₃ Ph	CF ₃ O	3,5-diClPh	OH
4-CF ₃ , 2-cPrCH ₂ OPh	MeO	4-CF ₃ , 2-EtOPh	MeO
4-CF ₃ , 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃
3-Cl, 4-FPh	Cl	2-F, 4-CF ₃ Ph	Cl
3,4,5-triFPh	Cl	3-CF ₃ OPh	Cl
4-Cl, 2-CF ₃ OPh	Cl	3,4-diClPh	Cl
3, 4-diFPh	MeO	5-Cl, 2-FPh	MeO
5-Cl, 2-FPh	CF ₃ O	3-Cl, 4-MeOPh	MeO
3-Cl, 4-EtOPh	MeO	3-Cl, 4-PrOPh	MeO
3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	MeO	3-Cl, 4-cPentOPh	MeO
5-Cl, 2-MeOPh	MeO	5-Cl, 2-EtOPh	MeO
5-Cl, 2-PrOPh	MeO	5-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
5-Cl, 2-cPentOPh	MeO	2,5-diClPh	MeO
2,3,5-triClPh	MeO	3-Cl, 4-MeOPh	Cl
3-Cl, 4-EtOPh	Cl	3-Cl, 4-PrOPh	Cl
3-Cl, 4-cPrCH ₂ OPh	Cl	3-Cl, 4-cPentOPh	Cl
3-CF ₃ Ph	Cl	2,5-diFPh	MeO
2,5-diFPh	CF ₃ O	2,4,5-triFPh	MeO
2,4,5-triFPh	CF ₃ O	2-F, 5-CF ₃ Ph	Cl
4-Cl, 2-MeOPh	MeO	4-Cl, 2-EtOPh	MeO
4-Cl, 2-cPentOPh	MeO	4-Cl, 2-cPrCH ₂ OPh	MeO
4-Cl, 2-PrOPh	Cl		

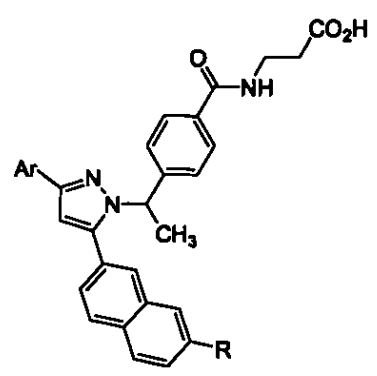
TABLE 4



Ar	R	Ar	R
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	MeO
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	MeO
3,5-diClPh	MeO	3,5-diClPh	CF ₃
2,5-diClPh	MeO	2,3,5-diClPh	MeO

5

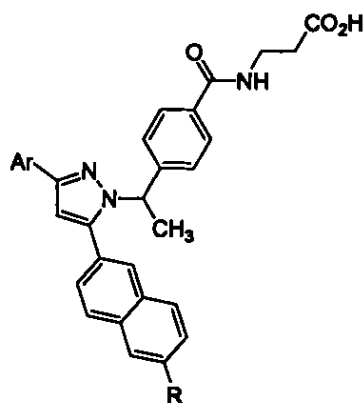
TABLE 5

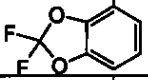
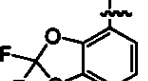
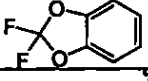
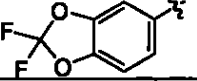
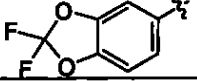
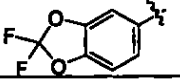
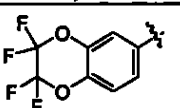
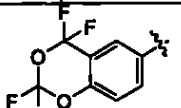


Ar	R	Ar	R
3,5-diClPh	CF ₃ O	3,5-diClPh	CF ₃ O
4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O	4-Cl, 2-PrOPh	CF ₃ O
3,5-diClPh	CF ₃	5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	CF ₃ O		

10

TABLE 6



Ar	R	Ar	R
3,5-diClPh	H	4-CF ₃ OPh	H
4-CF ₃ OPh	EtO	4-Cl, 2-PrOPh	H
5-Cl, 2-CF ₃ OPh	H		CF ₃ O
	MeO		H
	MeO		H
	CF ₃ O	4-ClPh	MeO
4- ^t BuPh	MeO	3-F, 4-EtOPh	MeO
3-F, 4-CF ₃ OPh	MeO	3,5-diFPh	MeO
4-FPh	MeO	3-EtOPh	MeO
3-Me, 4-FPh	MeO	3-F, 4-MeO	MeO
	MeO		MeO
2- ⁱ PrOPh	MeO	2-MeO, 4-FPh	MeO
3-ClPh	MeO	2,4-diFPh	MeO
4-Cl, 3-FPh	MeO	2-CF ₃ OPh	MeO
2-FPh	MeO	3-Cl, 4-CF ₃ Ph	MeO
3-MePh	MeO	3-Cl, 4-CF ₃ OPh	MeO
4-Me, 2-MeOPh	MeO	5-F, 2-MeO	MeO

2,4-d ₂ ClPh	MeO		
-------------------------	-----	--	--

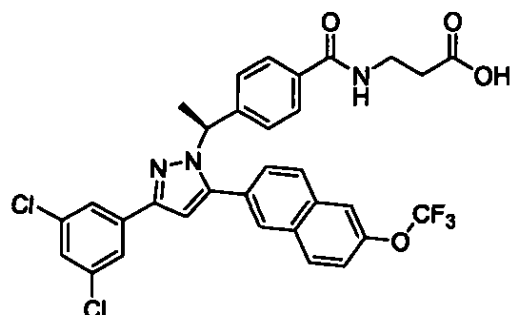
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éstos

9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de la siguiente tabla:

5

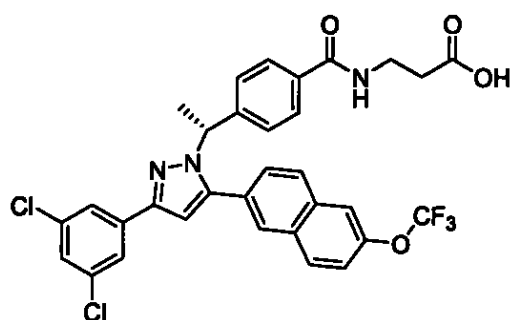
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éstos.

10 Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



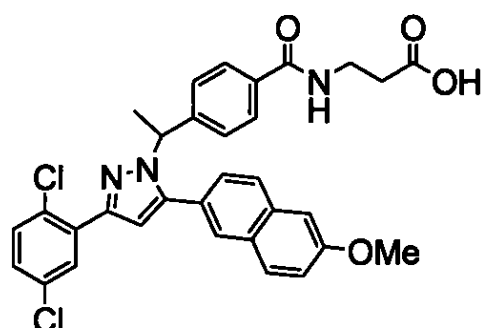
10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

11 Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



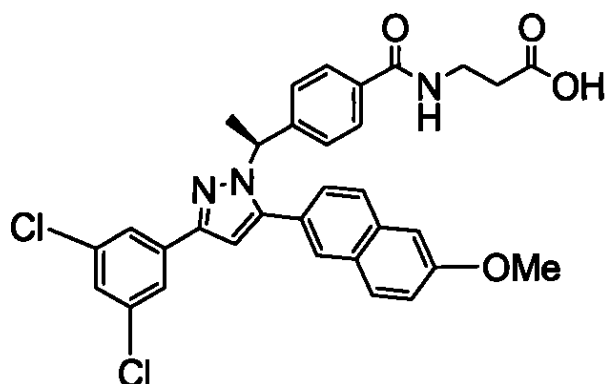
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

- 5 12. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

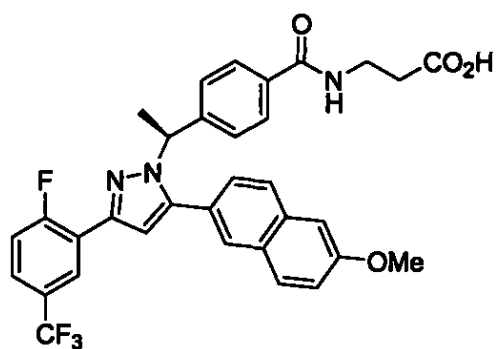
13. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura:



10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

- 14 Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la estructura



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en
5 combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-12-12-834
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Barbara Ann Cozzi
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Barbara Ann Cozzi, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 30 de noviembre de 2006
7. por Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. No. A277176
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de New Jersey

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 DTS 13 A 10-41

JEFE DE CALIFICACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
OSQ
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

542055
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COLOMBIA

Yo, VERONICA BARONE, mediante el presente juro que las fotocopias adjuntas de: Cesiones y Acuerdos de los EE.UU., Caso No. 21679Y, llamada "DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE USO", son copias fieles, correctas y completas de los documentos originales para los cuales tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

VERONICA BARONE**ASOCIADA SENIOR AL PERSONAL II**

Suscrito y juramentado ante mí, este día 27 de octubre de 2006.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 21679Y

Hay un sello repujado.

Barbara Ann Cozzi

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 30 de noviembre de 2008

PATENTE

Número de Expediente del Apoderado 21679Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Emma R. Parmee, Yusheng Xiong, Jian Guo, Rui Liang, Linda Brockunier

de 1423 Graymill Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076; 60 Bradford Lane, Plainsboro, New Jersey 08536; 2128 Cheyenne Way, Scotch Plains, New Jersey 07076; 4 Schindler Court, East Brunswick, New Jersey 08816; 389 Lawn Ridge Drive, Orange, New Jersey 07050

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc. una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

**DERIVADOS DE PIRAZOL, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES
COMPUESTOS Y METODOS DE USO**

descrita en una solicitud para Patente que tiene Número de Expediente del Apoderado 21679Y y en la solicitud(es) No. Serial 60/577.116 presentada el 06/04/2004; No. Serial presentada el ; No. Serial presentada el

(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dicha solicitud de Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad sobre ello.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean expedidas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo pleno poder para traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Richard C. Billups, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el No. Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

✓

Firmado en Rahway, New Jersey, este día 4 de mayo de 2005.

(firma: ilegible)
Emma R. Parmee

(firma: ilegible)
Yusheng Xiong

(firma: ilegible)
Jian Guo

(firma: ilegible)
Rui Liang

(firma: ilegible)
Linda Brockunier

145

PATENTE

Número de Expediente del Apoderado 21679Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

ESTADO DE NEW JERSEY)

Condado de Union) ss.

Comparecieron personalmente ante mí las personas anteriormente nombradas
Emma R. Parmee Jian Guo Linda Brockunier Yusheng Xiong Rui Liang

a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el instrumento
anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día
4 de mayo de 2005.

Denise K. Brown
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 12/19/2005

(firma: ilegible)
Denise K. Brown
Notario Público

Firmado en _____, este día ____ de _____ de ____.

6

MS

_____)
Condado de _____) ss.

Comparecieron personalmente ante mí las personas anteriormente nombradas _____ a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el instrumento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día ____ de _____ de _____.

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de diciembre 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
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

7-

146

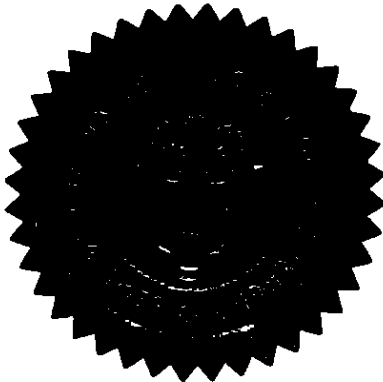
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF NOVEMBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A277176
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*

COLOMBIA

I, **VERONICA BARONE**, hereby swear that the attached photocopy of
 U S. Assignment and Agreement, Case No. 21679Y entitled "PYRAZOLE DERIVATIVES,
 COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE" is a true, correct,
 and complete copy of the original document for which I have custodial responsibility

Veronica Barone
VERONICA BARONE
STAFF ASSOCIATE II

Subscribed and sworn to before me this 27th day of October, 2006

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

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

Foreign Case No · 21679Y

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Emma R. Parmee, Yusheng Xiong, Jian Guo, Rui Liang, Linda Brockumier

149

of 1423 Graymill Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076; 60 Bradford Lane, Plainsboro, New Jersey 08536; 2128 Cheyenne Way, Scotch Plains, New Jersey 07076; 4 Schindler Court, East Brunswick, New Jersey 08816; 389 Lawn Ridge Drive, Orange, New Jersey 07050

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO, Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

PYRAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21679
filed on 06/04/2004, Serial No. _____

and in application(s) Serial No. 60/577,116
filed on _____; Serial No. _____ (if applicable),

all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed

We hereby authorize our attorney, Richard C. Billups or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO, Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known

Signed at Rahway, New Jersey this 4th day of May, 2005

Emma R. Parmee
Emma R. Parmee

Jian Guo
Jian Guo

Linda Brockumier
Linda Brockumier

Yusheng Xiong
Yusheng Xiong

Rui Liang
Rui Liang

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

STATE OF NEW JERSEY

County of UNION

} SS

Personally appeared before me the above-named Emma R Parmee Jian Guo Linda Brockunier Yusheng Xiong Rui Liang

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 4th day of May, 2005.

Denise K. Brown

Denise K. Brown

Notary Public

DENISE K. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/19/2005

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

County of _____

} SS

● Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____

Notary Public

**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]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

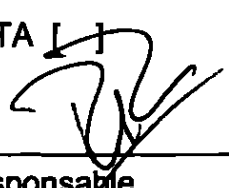
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 152

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO ., INC.

REFERENCIA	Radicación No.	06 128320
	Solicitud internacional	PCT/US2005/018828
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2394
	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,

31 ENE. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10