



Organización ESA Ltd.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-53855

54. TITULO "ÁCIDOS BIARILOXIMETILARENOCARBOXÍLICOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 319/08

A61K 31/192 // A61P 5/18
A61P 3/10

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHEA AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

72. BOGOTA, D.C.

381

73

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053855-00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:29:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 290

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: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

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: GILLESPIE, Paul; GOODNOW, Robert, Alan, Jr. y TILLEY, Jefferson, Wright.

Dirección: 739 Tamaques Way, Westfield, NJ 07090; 799 Long Hill Road, Morris County, Gillette, NJ 07933 y 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012555

Fecha: 24/11/05

Publicación Internacional No. WO 2006/058648 A3

Fecha: 08/06/06

⑥

Título (54) "ÁCIDOS BIARILOXIMETILARENOCARBOXÍLICOS"

A61P3/10

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 319/08

A61K31/192. A61P5/A8

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

03/12/04
09/09/05

(31) Número de Solicitud

60/633,133
60/715,527

⑨

Comprobante de Pago No. 07 - 39.406

Fecha: 16/05/07

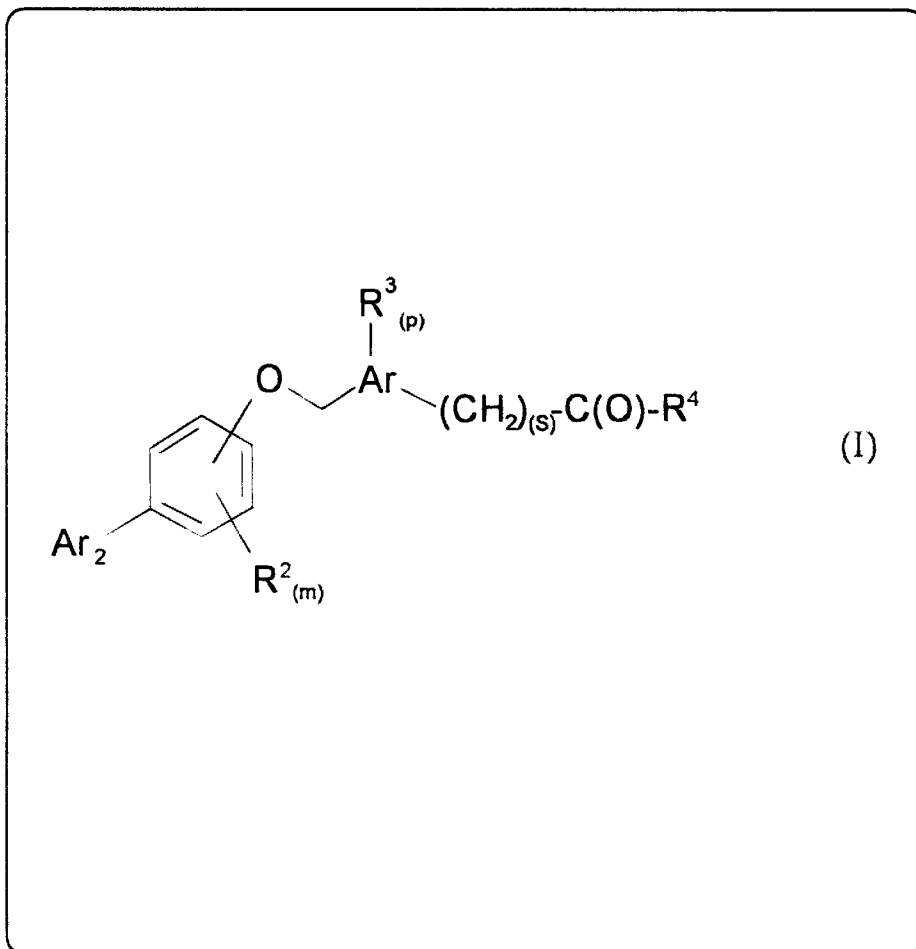
10

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 a HOFFMANN-LA ROCHE INC y documentos de cesión de HOFFMANN-LA ROCHE INC a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que 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 y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53-215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053855- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:29:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800170009 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 39,400
FECHA : MAYO 14 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-0	55092725	15/05/2007	7,411,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NÚM. _____

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.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

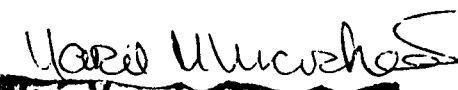
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

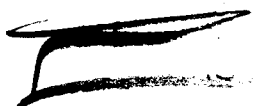
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004


Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Mang Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to 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 *17th day of August 2009*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Doris Strehel
Doris Strehel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos ciudadanos residentes Suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; 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 Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, 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).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notes

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. P. Kusch

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (StM)

6. on

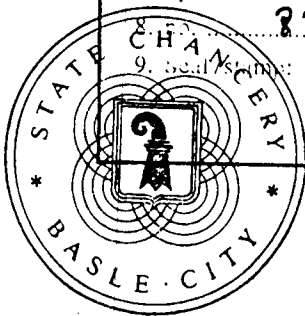
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

3835 / 113 226

9. Seal/Stamp:

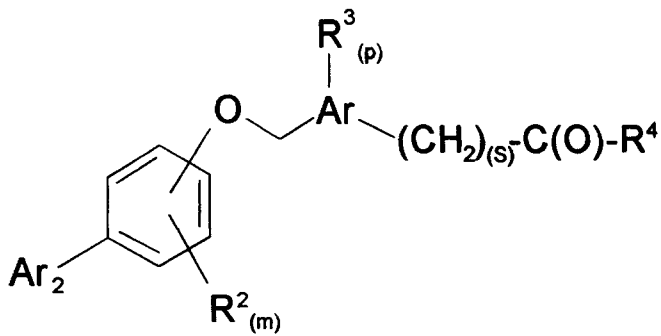
10. Signature:

[Signature]



18. 2004

[Handwritten mark]



(I)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012555

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D319/08 C07D213/61 C07D261/08 C07D307/42 C07D215/14
C07D231/12 C07D213/30 C07D333/16 C07D277/56 C07D417/12
C07D401/12 C07D409/12 C07D213/64 C07D213/79 C07C65/00

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, Dato WPI, PAJ, BIOSIS, EMBASE, INSPEC, 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.
P, X	WO2 005/000781 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; CHU, CHANG, AN; GILLESPIE, PAUL; TILLEY, JEFF) 6 de Enero de 2005 (2005-01-06) todo el documento	1-29
X	WO 2004/058679 A (MITOKOR, INC; GHOSH, SOUMITRA, S; PEI, YAZHONG; TANG, XIAO-QING; LIRAS) 15 de Julio de 2004 (2004-07-15) citado en la solicitud resumen; reivindicaciones 1-20 página 3, línea 16 - página 4, línea 5 página 9, línea 7 - línea 21 página 30; compuesto 21 página 31 - página 35; tabla 2; compuestos 10, 24, 27, 29, 32, 34, 44-62, 64-69 página 16, línea 16 - línea 27; reivindicación 20	1-16, 18-29

☒ 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

11 de Octubre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

08/11/2006

Nombre y dirección de 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

Papathoma, Sofia

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012555

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2004/067524 A (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED; CLARK, DAVID, EDWARD; CLARK, KENNETH,) 12 de Agosto de 2004 (2004-08-12) citado en la solicitud resumen; reivindicaciones 1-34 página 2, línea 9 - página 3, línea 32 compuestos 4,18,21,27,28,31,32,37,39,53,56,57, compuestos 72,73,77,79,80,85,86,90,91,93,94,96,98, compuestos 99,100,102,104,105,108-118,126,129,137,140 Compuestos 143,144	1-29
X	EP 1 452 530 A (JAPAN TOBACCO INC) 1 de Septiembre de 2004 (2004-09-01) citado en la solicitud resumen; reivindicaciones 1-54 paragrafo [0021] -paragrafo [0052] página 60; tabla 14; compuesto 49	1-29
X	WO 2004/028634 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 8 de Abril de 2004 (2004-04-08) citado en la solicitud resumen página 42 compuesto 25, SB247083 página 57 - página 60	1-16, 18-29
X	WO 97/40017 A2 (NOVONORDISAKS [DK]) 30 de Octubre de 1997 (1997-10-30) resumen; reivindicaciones 1-32 página 7, línea 20 - página 10, línea 10 página 29, línea 28 - página 30, línea 3 ejemplos 19,20 reivindicación 15	1-16, 18-29
X	WO 93/24442 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; HARA HIROMU [JP]; IGARASHI SUSUMU [JP];) 9 de Diciembre de 1993 (1993-12-09) página 127; ejemplo 83	1-16, 18-23, 26, 29
X	MALAMASM S ET AL: "Novedosos benzofurano y Benzotiofeno Bifenilos como inhibidores de la proteína tirosina fosfata IB con propiedades antihiperglicémicas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON US, vol. 43, no. 7, 6 de Abril de 2000 (2000-04-06), páginas 1293-1310, XP002190818 ISSN: 0022-2623 resumen página 1298; tabla 1; compuesto 78	1-16, 18-29
	----- -/--	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012555

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	JP 08 333287 A (FUJI YAKUHH KOGYO KK) 17 de Diciembre de 1996 (1996-12-17) resumen página 5 -página 6; compuesto 29,34 -----	1-16, 18-23, 26, 29
X	EP 0 110 299 A2 (HITACHI LTD [JP]; CHISSO CORP [JP]) 13 de Junio de 1984 (1984-06-13) resumen página 71 -----	1-16, 18-23, 26, 29
X	EP O 299 789 A1 (MITSUBISHI RAYON CO [JP]) 18 de Enero de 1989 (1989-01-18) resumen página 13; ejemplo R.ex.8 -----	1-16, 18-23, 26, 29
X	WO 2004/071447 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US] 26 de Agosto de 2004 (2004-08-26) resumen página 1, línea 1 -página 2, línea 19 página 17 -página 100; tabla 1 página 257, línea 13 - línea 26 claims 32,33,37,52,56 ejemplos 43,130,135,136,224,226,228,230,232,234,236,248 -----	1-16, 18-29
X	WO 99/58518 A2 (AMERICAN HOME PROD [US]) 18 de Noviembre de 1999 (1999-11-18) resumen página 1, línea 1 -página 5, línea 21 página 7, línea 12 -página 12, línea 26; figuras I-VII página 28, línea 4 - línea 11; reivindicaciones 77,78 reivindicaciones 1-79; ejemplos 1-71 -----	1-16, 18-29
X	US 6 214 887 B1 (COTE GILLES [CA] ET AL) 10 de April de 2001 (2001-04-10) resumen columna 1, línea 1 -columna 12, línea 67 figura 1 columna 22, línea 11 - línea 18 columna 25, línea 11 - línea 20 examples 199-201,203,207,208 claims 1-151 en particular las reivindicaciones 149,150 -----	1-16, 18-29
X	GB 773 594 A (HENKEL & CIE GMBH) 1 de Mayo de 1957 (1957-05-01) resumen; ejemplo 16 ----- ----- -----	1-16, 18-22, 29

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012555

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

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

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

ver hoja adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☒ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

1 (en parte)-16(en parte), 17, 18, 20, 21(en parte)-29(en parte)
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.

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

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

1. Reivindicaciones: 1 (parte), 6 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es benzodioxol-5-ilo (heterociclo fusionado a benzo) y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

2. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es furan-2-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

3. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 5 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es isoquinoli-5-ilo o 1-naftilo (anillos aromáticos de 6 miembros fusionados a benzo) y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

4. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es isoxazol-4-ilo, pirazol-1-ilo o pirazol-4-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

5. Reivindicaciones: 1 (parte) - 4 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es piridin-3-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

6. Reivindicaciones: 1 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es tiofen-2-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

7. Reivindicaciones: 1 (parte), 7 (parte), 12 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es tiofen-3-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

8. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición orto del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

9. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición meta del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

10. Reivindicaciones: 1 (parte), (parte), 8 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición para del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

11. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 16 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es tioazolilo, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

12. Reivindicaciones: 1 (parte) – 15 (parte), 18 (parte), 20 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es piridilo, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

13. Reivindicaciones: 1 (parte) – 15 (parte), 19, 20 (parte) – 29 (parte).

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es fenilo y s es 1 o 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (sub-división adicional es posible).

14. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 6 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es benzodioxol-5-ilo (heterociclo fusionado a benzo) y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

15. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 7 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es furan-2-ilo, isozaxol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

16. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 5 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es isoquinoli-5-ilo o 1-naftilo y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

17. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) - 11 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición orto del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (sub-división adicional es posible).

18. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición meta del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

19. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición para del grupo fenoxi y s es 0, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

20. Reivindicaciones: 1 (parte) – 4 (parte), 6 (parte), 7 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es benzodioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isodioxol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, o tiofen-3-ilo (heterociclo) y s es 1, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

21. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 5 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es 1-naftilo y s es 1, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

22. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) - 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición orto del grupo fenoxi y s es 1, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (sub-división adicional es posible).

23. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición meta del grupo fenoxi y s es 1, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

24. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición para del grupo fenoxi y s es 1, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

25. Reivindicaciones: 1 (parte) – 4 (parte), 6 (parte), 7 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es benzodioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isodioxol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, o tiofen-3-ilo (heterociclo) y s es 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

26. Reivindicaciones: 1 (parte), 2 (parte), 5 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es 1-naftilo y s es 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración.

27. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) - 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte).

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición orto del grupo fenoxi y s es 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (sub-división adicional es posible).

28. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición meta del grupo fenoxi y s es 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

29. Reivindicaciones: 1 (parte), 8 (parte) – 11 (parte), 13 (parte) – 14 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es furanilo, Ar2 es fenilo enlazado a la posición para del grupo fenoxi y s es 2, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

30. Reivindicaciones: 1 (parte) – 12 (parte), 13 (parte) - 15 (parte), 21 (parte) – 29 (parte)

Compuestos de la formula (I) en donde Ar es cualquier otro anillo diferente de fenilo, tiazolilo, piridilo o furanilo, proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, uso y métodos de tratamiento que comprenden su administración (es posible sub-división adicional).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012555

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005000781	A	06-01-2005	AU 2004251846 A1 BR PI0411906 A CA 2529875 A1 EP 1663936 A1 MX PA05014082 A	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 07-06-2006 02-03-2006
WO 2004058679	A	15-07-2004	AU 2003300358 A1 BR 0317613 A CA 2511178 A1 EP 1581472 A2 JP 2006511587 T MX PA05006793 A	22-07-2004 29-11-2005 15-07-2004 05-10-2005 06-04-2006 09-03-2006
WO 2004067524	A	12-08-2004	AU 2004207675 A1 CA 2514220 A1 EP 1603893 A1 JP 2006516600 T	12-08-2004 12-08-2004 14-12-2005 06-07-2006
EP 1452530	A	01-09-2004	AU 2002349705 A1 CA 2469228 A1 WO 03048140 A1 US 2005065196 A1	17-06-2003 12-06-2003 12-06-2003 24-03-2005
WO 2004028634	A	08-04-2004	AU 2003270446 A1	19-04-2004
WO 9740017	A2	30-10-1997	AU 2381397 A JP 2000511883 T ZA 9703349 A	12-11-1997 12-09-2000 20-01-1998
WO 9324442	A	09-12-1993	AU 4090093 A	30-12-1993
JP 8333287	A	17-12-1996	NINGUNO	
EP 0110299	A2	13-06-1984	DE 3377219 D1 KR 9204141 B1 US 4576732 A	04-08-1988 25-05-1992 18-03-1986
EP 0299789	A1	18-01-1989	DE 3871268 D1	25-06-1992
WO 2004071447	A2	26-08-2004	AU 2004210711 A1 CA 2514363 A1 CN 1747936 A EP 1594847 A2 JP 2006518738 T	26-08-2004 26-08-2004 15-03-2006 16-11-2005 17-08-2006
WO 9958518	A2	18-11-1999	AT 229015 T AU 4183699 A CA 2330557 A1 CN 1308622 A DE 69904318 D1 EP 1077967 A2 JP 2002514635 T	15-12-2002 29-11-1999 18-11-1999 15-08-2001 16-01-2003 28-02-2001 21-05-2002
US 6214887	B1	10-04-2001	NINGUNO	
GB 773594	A	01-05-1957	NINGUNO	
WO 2005123668	A	29-12-2005	NINGUNO	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/012555

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
DE 2842243	A1	10-04-1980	Nivel 1		
WO 03089419	A	30-10-2003	AU	2003224547 A1	03-11-2003
			CA	2480451 A1	30-10-2003
			EP	1499601 A1	26-01-2005
			JP	2005526835 T	08-09-2005
			US	2006194854 A1	31-08-2006
			US	2005119321 A1	02-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D319/08 C07D213/61 C07D261/08 C07D307/42 C07D215/14
C07D231/12 C07D213/30 C07D333/16 C07D277/56 C07D417/12
C07D401/12 C07D409/12 C07D213/64 C07D213/79 C07C65/00

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/000781 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; CHU, CHANG, AN; GILLESPIE, PAUL; TILLEY, JEFF) 6 January 2005 (2005-01-06) the whole document	1-29
X	WO 2004/058679 A (MITOKOR, INC; GHOSH, SOUMITRA, S; PEI, YAZHONG; TANG, XIAO-QING; LIRAS) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application abstract; claims 1-20 page 3, line 16 - page 4, line 5 page 9, line 7 - line 21 page 30; compound 21 page 31 - page 35; table 2; compounds 10,24,27,29, 32,34,44-62,64-69 page 16, line 16 - line 27; claim 20 ----- -/--	1-16, 18-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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

11 October 2006

Date of mailing of the international search report

08/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012555

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/067524 A (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED; CLARK, DAVID, EDWARD; CLARK, KENNETH,) 12 August 2004 (2004-08-12) cited in the application abstract; claims 1-34 page 2, line 9 - page 3, line 32 compounds 4,18,21,27,28,31,32,37,39,53,56,57, compounds 72,73,77,79,80,85,86,90,91,93,94,96,98, compounds 99,100,102,104,105,108-118,126,129,137,140 compounds 143,144 -----	1-29
X	EP 1 452 530 A (JAPAN TOBACCO INC) 1 September 2004 (2004-09-01) cited in the application abstract; claims 1-54 paragraph [0021] - paragraph [0052] page 60; table 14; compound 49 -----	1-29
X	WO 2004/028634 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 8 April 2004 (2004-04-08) cited in the application abstract page 42 compound 25, SB247083 page 57 - page 60 -----	1-16, 18-29
X	WO 97/40017 A2 (NOVONORDISK AS [DK]) 30 October 1997 (1997-10-30) abstract; claims 1-32 page 7, line 20 - page 10, line 10 page 29, line 28 - page 30, line 3 examples 19,20 claim 15 -----	1-16, 18-29
X	WO 93/24442 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; HARA HIROMU [JP]; IGARASHI SUSUMU [JP];) 9 December 1993 (1993-12-09) page 127; example 83 -----	1-16, 18-23, 26,29
X	MALAMAS M S ET AL: "Novel Benzofuran and Benzothiophene Biphenyls as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B with Antihyperglycemic Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 7, 6 April 2000 (2000-04-06), pages 1293-1310, XP002190818 ISSN: 0022-2623 abstract page 1298; table 1; compound 78 -----	1-16, 18-29
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012555

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 08 333287 A (FUJI YAKUHHIN KOGYO KK) 17 December 1996 (1996-12-17) abstract page 5 - page 6; compounds 29,34 -----	1-16, 18-23, 26,29
X	EP 0 110 299 A2 (HITACHI LTD [JP]; CHISSO CORP [JP]) 13 June 1984 (1984-06-13) abstract page 71 -----	1-16, 18-23, 26,29
X	EP 0 299 789 A1 (MITSUBISHI RAYON CO [JP]) 18 January 1989 (1989-01-18) abstract page 13; example R.ex.8 -----	1-16, 18-23, 26,29
X	WO 2004/071447 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 26 August 2004 (2004-08-26) abstract page 1, line 1 - page 2, line 19 page 17 - page 100; table 1 page 257, line 13 - line 26 claims 32,33,37,52,56 examples 43,130,135,136,224,226,228,230,232,234,236,248 -----	1-16, 18-29
X	WO 99/58518 A2 (AMERICAN HOME PROD [US]) 18 November 1999 (1999-11-18) abstract page 1, line 1 - page 5, line 21 page 7, line 12 - page 12, line 26; figures I-VII page 28, line 4 - line 11; claims 77,78 claims 1-79; examples 1-71 -----	1-16, 18-29
X	US 6 214 887 B1 (COTE GILLES [CA] ET AL) 10 April 2001 (2001-04-10) abstract column 1, line 1 - column 12, line 67 figure 1 column 22, line 11 - line 18 column 25, line 11 - line 20 examples 199-201,203,207,208 claims 1-151 in particular claims 149,150 -----	1-16, 18-29
X	GB 773 594 A (HENKEL & CIE GMBH) 1 May 1957 (1957-05-01) abstract; example 16 -----	1-16, 18-22,29
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012555

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/123668 A (LILLY CO ELI [US]; CONNER SCOTT EUGENE [US]; ZHU GUOXIN [US]; LI JIANK) 29 December 2005 (2005-12-29) the whole document -----	1-29
X	DE 28 42 243 A1 (HOECHST AG) 10 April 1980 (1980-04-10) the whole document -----	1-29
A	WO 03/089419 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BERG STEFAN [SE]; HELLBERG SVEN [SE]) 30 October 2003 (2003-10-30) abstract; claims 1-26 page 16, line 13 - page 17, line 16 -----	1-29
X	KARDAS D ET AL: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF A NEW SERIES OF MESOGENIC COMPOUNDS WITH PYRIDINE, OXIDOPYRIDINIUM, THIENYL AND FURYL MOIETIES" JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY, THE ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, CAMBRIDGE, GB, vol. 11, no. 3, 11 January 2001 (2001-01-11), pages 741-748, XP009070374 ISSN: 0959-9428 abstract figures 2,3,5; table 1 -----	1-22,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/012555

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

1. ☐ 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.:
1(part)-16(part), 17, 18, 20, 21(part)-29(part)

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1(part), 2(part), 6(part), 12(part)-16(part),
20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is benzodioxol-5-yl (benzo fused heterocycle) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

2. claims: 1(part), 2(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is furan-2-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

3. claims: 1(part), 2(part), 5(part), 12(part)-16(part),
20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is isoquinoli-5-yl or 1-naphthyl (benzo-fused 6-membered aromatic rings) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

4. claims: 1(part), 2(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl or pyrazol-4-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

5. claims: 1(part)-4(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is pyridin-3-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

6. claims: 1(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar2 is thiophen-2-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7. claims: 1(part), 7(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is thiophen-3-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

8. claims: 1(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

9. claims: 1(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part)

compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

10. claims: 1(part), 2(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

11. claims: 1(part)-15(part), 17, 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is thiazolyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

12. claims: 1(part)-15(part), 18, 20(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is pyridyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

13. claims: 1(part)-15(part), 19, 20(part)-29(part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds of the formula (I) where Ar is phenyl and s is 1 or 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

14. claims: 1(part), 2(part), 6(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is benzodioxol-5-yl (benzo fused heterocycle) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

15. claims: 1(part), 2(part), 7(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is furan-2-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl or thiophen-3-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

16. claims: 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is isoquinolin-5-yl or 1-naphthyl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

17. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

18. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

19. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

20. claims: 1(part)-4(part), 6(part), 7(part), 13(part)-14(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is benzodioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, or thiophen-3-yl (heterocycle) and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

21. claims: 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-14(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar2 is 1-naphthyl and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

22. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar2 is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

23. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part),
21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar2 is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

24. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part),
21(part)-29(part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

25. claims: 1(part)-4(part), 6(part), 7(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is benzodioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, or thiophen-3-yl (heterocycle) and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

26. claims: 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is 1-naphthyl and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

27. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

28. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

29. claims: 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

30. claims: 1(part)-12(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part)

Compounds of the formula (I) where Ar is any other ring apart from phenyl, thiazolyl, pyridyl or furanyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012555

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000781	A	06-01-2005	AU 2004251846 A1 BR PI0411906 A CA 2529875 A1 EP 1663936 A1 MX PA05014082 A	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 07-06-2006 02-03-2006
WO 2004058679	A	15-07-2004	AU 2003300358 A1 BR 0317613 A CA 2511178 A1 EP 1581472 A2 JP 2006511587 T MX PA05006798 A	22-07-2004 29-11-2005 15-07-2004 05-10-2005 06-04-2006 09-03-2006
WO 2004067524	A	12-08-2004	AU 2004207675 A1 CA 2514220 A1 EP 1603893 A1 JP 2006516600 T	12-08-2004 12-08-2004 14-12-2005 06-07-2006
EP 1452530	A	01-09-2004	AU 2002349705 A1 CA 2469228 A1 WO 03048140 A1 US 2005065196 A1	17-06-2003 12-06-2003 12-06-2003 24-03-2005
WO 2004028634	A	08-04-2004	AU 2003270446 A1	19-04-2004
WO 9740017	A2	30-10-1997	AU 2381397 A JP 2000511883 T ZA 9703349 A	12-11-1997 12-09-2000 20-01-1998
WO 9324442	A	09-12-1993	AU 4090093 A	30-12-1993
JP 8333287	A	17-12-1996	NONE	
EP 0110299	A2	13-06-1984	DE 3377219 D1 KR 9204141 B1 US 4576732 A	04-08-1988 25-05-1992 18-03-1986
EP 0299789	A1	18-01-1989	DE 3871268 D1	25-06-1992
WO 2004071447	A2	26-08-2004	AU 2004210711 A1 CA 2514363 A1 CN 1747936 A EP 1594847 A2 JP 2006518738 T	26-08-2004 26-08-2004 15-03-2006 16-11-2005 17-08-2006
WO 9958518	A2	18-11-1999	AT 229015 T AU 4183699 A CA 2330557 A1 CN 1308622 A DE 69904318 D1 EP 1077967 A2 JP 2002514635 T	15-12-2002 29-11-1999 18-11-1999 15-08-2001 16-01-2003 28-02-2001 21-05-2002
US 6214887	B1	10-04-2001	NONE	
GB 773594	A	01-05-1957	NONE	
WO 2005123668	A	29-12-2005	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2842243	A1	10-04-1980	NONE
WO 03089419	A	30-10-2003	AU 2003224547 A1 03-11-2003
			CA 2480451 A1 30-10-2003
			EP 1499601 A1 26-01-2005
			JP 2005526835 T 08-09-2005
			US 2006194854 A1 31-08-2006
			US 2005119321 A1 02-06-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

8 de Junio de 2006 (08.06.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/058648 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 319/08 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 307/42 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) C07C 65/00 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)

(74) Agente: KLOSTERMEYER, Doerte; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección nacional requerida): 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
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.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/012555

(22) Fecha de Registro Internacional:

24 de Noviembre de 2005
(24.11.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/633,133 3 de Diciembre de 2004 (03.12.2004) US
60/715,527 9 de Septiembre de 2005 (09.09.2005) US

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

Publicado:

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

— 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

(72) Inventor; e

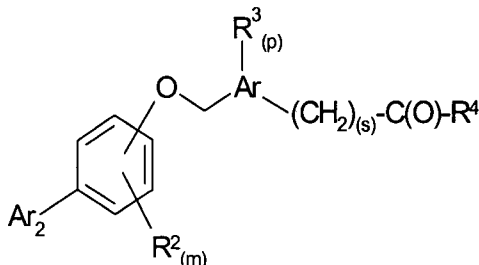
(75) Inventor/solicitante: (para US solamente):
GILLESPIE, Paul [GB/US]; 739 Tamaques Way,
Westfield, NJ 07090 (US). GOODNOW, Robert, Alan,
Jr. [US/US]; 799 Long Hill Road, Morris County,
Gillette, NJ 07933 (US). TILLEY, Jefferson, Wright
[US/US]; 19 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07006
(US).

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda
internacional:

28 de Diciembre 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: ÁCIDOS BIARILOXIMETILARENOCARBOXÍLICOS



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos
de la fórmula (I) en la que Ar, Ar₂, R², R³, R⁴, m, p y s tienen los
significados definidos en la descripción y reivindicaciones, y a
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos
compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de
enfermedades asociadas con la activación de la enzima
glucógeno-sintasa, por ejemplo la diabetes.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/058648 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 319/08 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 307/42 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) C07C 65/00 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)

(74) Agent: KLOSTERMEYER, Doerte; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, 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.

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/012555

(22) International Filing Date:

24 November 2005 (24.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/633,133 3 December 2004 (03.12.2004) US
60/715,527 9 September 2005 (09.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GILLESPIE, Paul
[GB/US]; 739 Tamaques Way, Westfield, NJ 07090 (US).
GOODNOW, Robert, Alan, Jr. [US/US]; 799 Long Hill
Road, Morris County, Gillette, NJ 07933 (US). TILLEY,
Jefferson, Wright [US/US]; 19 Evergreen Drive, North
Caldwell, NJ 07006 (US).

Published:

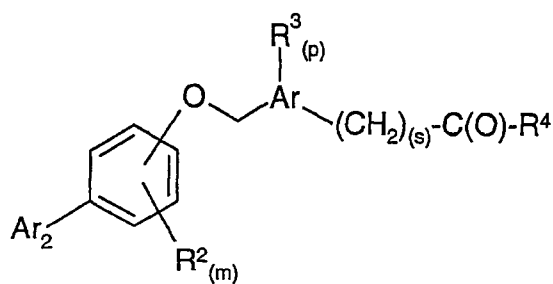
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:

28 December 2006

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

(54) Title: BIARYLOXYMETHYLARENE CARBOXYLIC ACIDS



(I)

(57) Abstract: The present invention
relates to compounds of Formula (I)
wherein Ar, Ar₂, R², R³, R⁴, m, p and s are
as defined in the description and claims,
and pharmaceutically acceptable salts
thereof. The compounds are useful for the
treatment and/or prophylaxis of diseases
that are associated with the activation of the
glycogen synthase enzyme, such as diabetes.

WO 2006/058648 A3

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

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTOS QUÍMICOS**".-Clase **C07D 403/02**.-Expediente número **07-041.557.-**

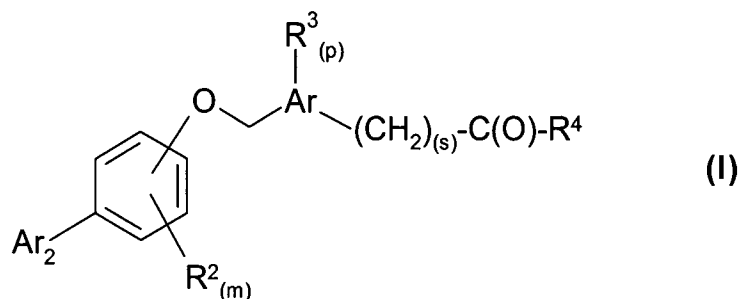
1. Me refiero a la solicitud de patente radicada el día 25 de Abril de 2007, cuyo número de expediente se encuentra arriba mencionado.

2. Atentamente me permito solicitar a este Despacho el reestablecimiento del derecho para reivindicar prioridad a favor de mí representado, la sociedad **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, en el caso de la solicitud que nos ocupa, teniendo en consideración los hechos que se exponen a continuación:

En primer lugar, la presentación extemporánea de la solicitud mencionada el día 25 de Abril de 2007, responde a una falla absolutamente involuntaria y fortuita ocurrida en relación con la comunicación originalmente remitida por nuestra representada vía electrónica, mediante la cuál nos instruía sobre la presentación de ésta solicitud ante este Despacho en debido tiempo. Sin embargo, aunque dicha comunicación fue enviada el día 14 de Febrero del año en curso vía e-mail, según nos comunicó la solicitante posteriormente, la misma nunca fue recibida por el sistema general de comunicaciones de nuestra firma, razón por la cuál no se procedió con el trámite habitual para cada una de las solicitudes de patentes cuya presentación en nuestro país se encomienda a la suscrita.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
- Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin sustituir elegido entre el grupo formado por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y fenilo, y que, cuando está sustituido, los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi, halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi inferior y trifluor-metoxi;
- 15 R² y R³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor-metilo, halógeno, hidroxil, amino, alquilamino, dialquil-amino, ciano y nitro;
- 20 R⁴ es hidroxil o un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- p es 0, 1 ó 2 y
- s es 0, 1 ó 2,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que si Ar₂ es fenilo, el anillo fenilo
esté sustituido por lo menos por un sustituyente elegido
entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo,
benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-
5 alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y
trifluormetoxi y

si Ar₂ es fenilo, no haya dos sustituyentes alquilo inferior
que ocupen la posición orto con respecto al punto de
unión del anillo Ar₂.

10 2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindi-
cación 1, en la que Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin
sustituir elegido entre el grupo formado por benzo[1,3]di-
oxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo,
1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo,
15 tiofen-2-ilo, y tiofen-3-ilo, y que, cuando está sustituido,
los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por aceta-
mido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi, halógeno, hidroxil-
alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo
inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi inferior y trifluor-metoxi.

20 3. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es piridin-3-ilo.

4. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera
de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que Ar₂ es piridin-3-
ilo sustituido por halógeno.

25 5. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es 1-naftilo.

6. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

30 7. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es tiofen-3-ilo.

8. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Ar₂ es fenilo sustituido por lo menos por un sustituyente elegido entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y trifluormetoxi.

9. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo sustituido en posición meta por acetamido, aminocarbonilo o hidroximetilo.

10. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo sustituido en posición orto por trifluormetoxi.

11. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo sustituido en posición orto por metoximetilo, benciloxi o fenoxi.

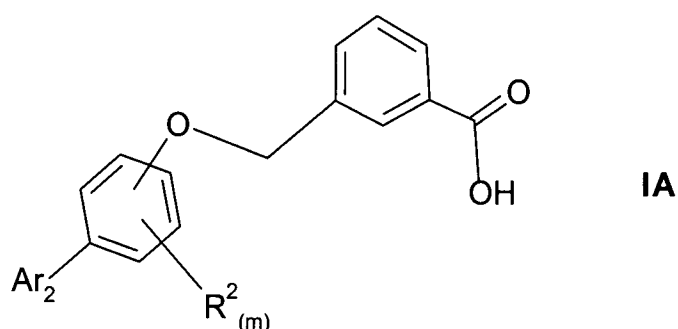
12. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, tiazolilo y piridilo.

13. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que p es 0.

14. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que R⁴ es hidrógeno.

15. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que s es 0.

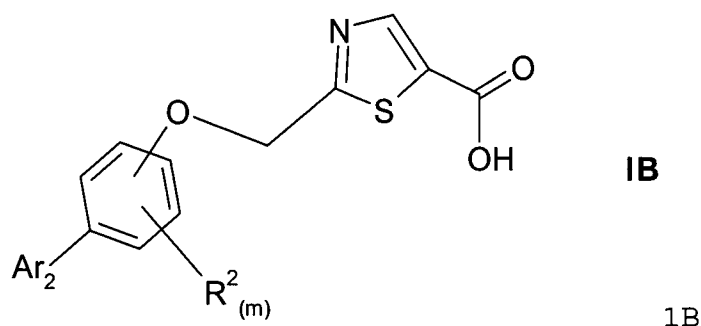
16. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

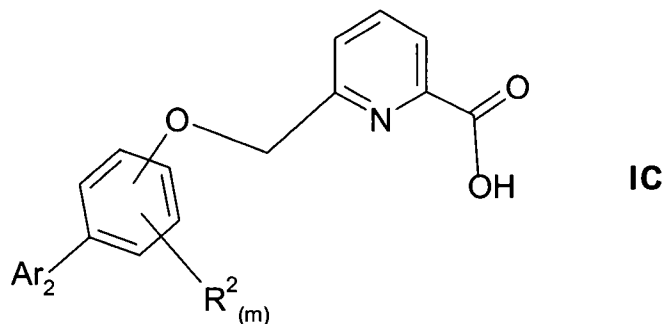
- 5 17. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

- 10 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

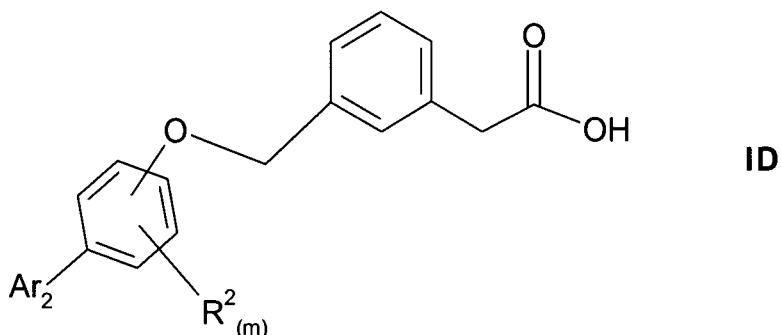
18. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



- 15 en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar₂, R² y m tienen los significados definidos en la
5 reivindicación 1,
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
- ácido 3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - 10 ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - ácido 3-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
 - ácido 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
 - ácido 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenoximetil]-benzoico;
 - 15 ácido 3-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
 - ácido 3-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
 - ácido 3-(4-furan-2-il-fenoximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-benzoico;
 - 20 ácido 3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(3'-pirazol-1-il-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
 - 25 ácido 3-(4-piridin-3-il-fenoximetil)-benzoico;
 - ácido 3-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-benzoico;

- ácido 3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 2-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
5 ácido 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(2'-benciloxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
10 ácido 2-([1,1',3',1'']terfenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
15 ácido 2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
20 ácido 2-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
25 ácido 2-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
30 ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;

5 ácido 6-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;

ácido 6-(4-tiofen-2-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;

ácido [3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

10 ácido [3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

ácido [3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

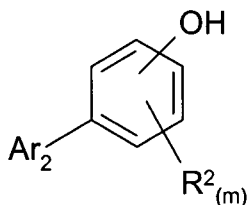
15 ácido {3-[4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoximetil]-fenil}-acético;

ácido [3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Un proceso para la obtención de un compuesto de la
20 fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

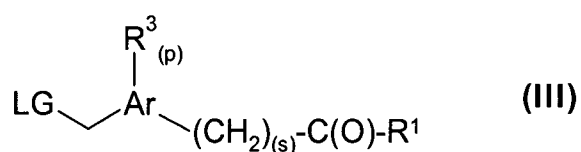
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



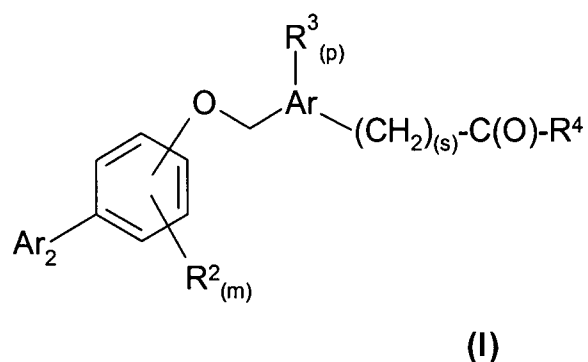
(II)

en la que Ar₂, R¹, R², m y n tienen los significados definidos
25 en la reivindicación 1,

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



en la que Ar, R³, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, LG significa un grupo saliente del tipo cloro, bromo o yodo y R¹ significa un grupo protector, y a
5 continuación eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)

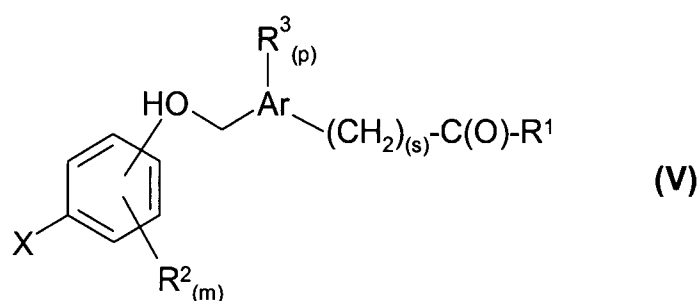


en la que R⁴ significa hidroxil, y Ar, Ar₂, R², R³, m, n, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y
10 opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación eliminar este grupo protector, para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido, o
15 como alternativa,

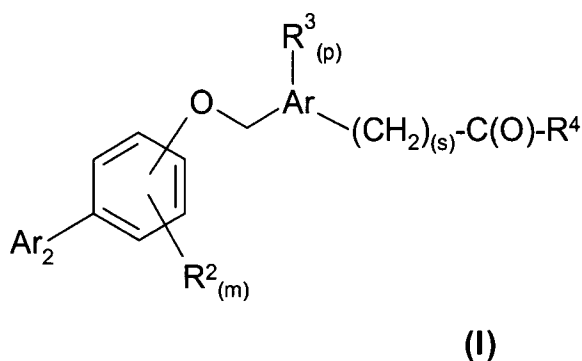
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



en la que Ar₂ tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y significa B(OH)₂, en presencia de una
20 cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio (0), con un compuesto de la fórmula (V)



en la que Ar, R², R³, m, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, X significa un grupo saliente del tipo bromo, yodo o triflato, y R¹ significa un grupo protector, y a continuación eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



en la que R⁴ significa hidroxilo, y Ar, R², R³, m, n, p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y opcionalmente hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación eliminar este grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido.

22. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, cuando se obtiene por un proceso según la reivindicación 21.

23. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, junto con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

24. La composición farmacéutica según la reivindicación 23 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o un desequilibrio en la tolerancia de la glucosa.

25. Un método para tratar una enfermedad mediada por la 5 activación de la enzima glucógeno-sintasa que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20.

26. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera 10 de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

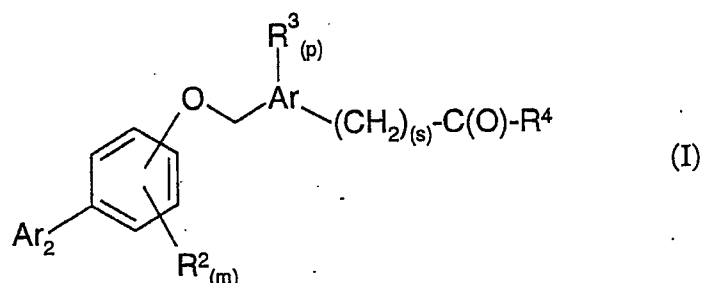
27. El uso de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la activación de la enzima 15 glucógeno-sintasa.

28. El uso según la reivindicación 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 2 o de un desequilibrio en la tolerancia de 20 la glucosa.

29. Los nuevos compuestos, procesos y métodos así como el uso de los compuestos sustancialmente del modo en el que se han descrito anteriormente en esta invención.

Claims

1. A compound of formula (I)



wherein

5 Ar is an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring;

Ar₂ is a substituted or unsubstituted cyclic ring selected from the group consisting of benzo[1,3]dioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, 1-naphthyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl and phenyl, and where substituted the substituents are selected from the group consisting of acetamido,
 10 aminocarbonyl, benzyl, benzyloxy, halogen, hydroxyl-lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, phenoxy, phenyl, lower alkoxy and trifluoro-methoxy;

R² and R³ are independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano and nitro;

15 R⁴ is hydroxy or an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0, 1 or 2, and

s is 0, 1 or 2,

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

provided that when Ar₂ is phenyl, the phenyl ring is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of acetamido, aminocarbonyl, benzyloxy, hydroxyl-lower alkyl, lower-alkoxy-lower alkyl, phenoxy, phenyl, pyrazol-1-yl and trifluoromethoxy, and

when Ar₂ is phenyl, there are not two lower alkyl substituents ortho to the point of attachment of the Ar₂ ring.

2. The compound of formula (I) according to claim 1, wherein Ar₂ is a substituted or unsubstituted cyclic ring selected from the group consisting of benzo[1,3]dioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, 1-naphthyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, and thiophen-3-yl, and where substituted the substituents are selected from the group consisting of acetamido, aminocarbonyl, benzyl, benzyloxy, halogen, hydroxyl-lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, phenoxy, phenyl, lower alkoxy and trifluoro-methoxy.

10 3. The compound of formula (I) according to claims 1 or 2, wherein Ar₂ is pyridin-3-yl.

4. The compound of formula (I) according to any of claims 1 to 3, wherein Ar₂ is pyridin-3-yl substituted by halogen.

15 5. The compound of formula (I) according to claims 1 or 2, wherein Ar₂ is 1-naphthyl.

6. The compound of formula (I) according to claims 1 or 2, wherein Ar₂ is benzo[1,3]dioxol-5-yl.

7. The compound of formula (I) according to claims 1 or 2, wherein Ar₂ is thiophen-3-yl.

20 8. The compound of formula (I) according to claim 1, wherein Ar₂ is phenyl substituted by at least one substituent selected from the group consisting of acetamido, aminocarbonyl, benzloxy, hydroxyl-lower alkyl, lower-alkoxy-lower alkyl, phenoxy, phenyl, pyrazol-1-yl and trifluoromethoxy.

25 9. The compound of formula (I) according to claim 1 or claim 8, wherein Ar₂ is phenyl substituted in the meta position by acetamido, aminocarbonyl or hydroxymethyl.

10. The compound of formula (I) according to claim 1 or claim 8, wherein Ar₂ is phenyl substituted in the ortho position by trifluoromethoxy.

11. The compound of formula (I) according to claim 1 or claim 8, wherein Ar₂ is phenyl substituted in the ortho position by methoxymethyl, benzyloxy or phenoxy.

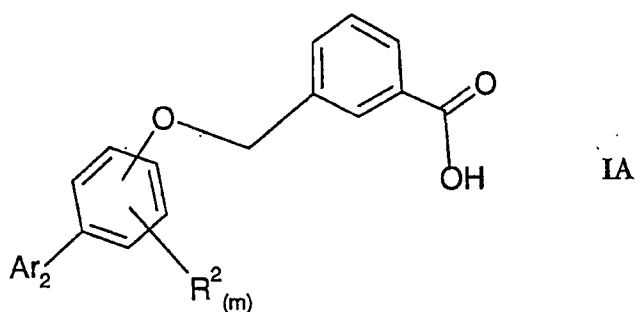
12. The compound of formula (I) according to any of claims 1 to 11, wherein Ar is selected from the group consisting of phenyl, thiazolyl and pyridyl.

5 13. The compound of formula (I) according to any of claims 1 to 12, wherein p is 0.

14. The compound of formula (I) according to any of claims 1 to 13, wherein R⁴ is hydrogen.

15. The compound of formula (I) according to any of claims 1 to 14, wherein s is 0.

16. The compound of formula (I) according to claim 1 having the formula

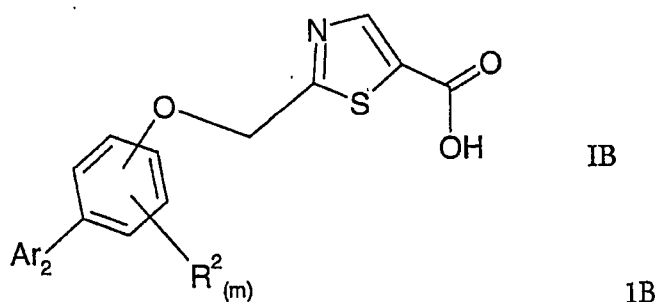


10

wherein Ar₂, R² and m are as defined in claim 1,

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. A compound of formula (I) according to claim 1 having the formula



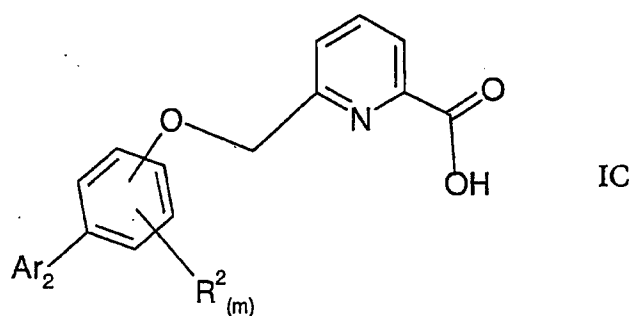
1B

15 wherein Ar₂, R² and m are as defined in claim 1,

- 82 -

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

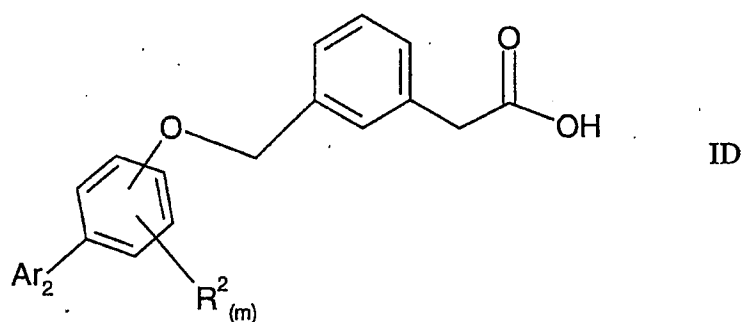
18. A compound of formula (I) according to claim 1 having the formula



wherein Ar_2 , R^2 and m are as defined in claim 1,

5 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. A compound of formula (I) according to claim 1 having the formula



wherein Ar_2 , R^2 and m are as defined in claim 1,

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 20. A compound of formula (I) according to claim 1 selected from the group consisting of

- 3-(3'-acetylamino-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-phenoxyethyl)-benzoic acid;
- 3-(3'-carbamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
- 15 3-[4-(2-chloro-pyridin-3-yl)-phenoxyethyl]-benzoic acid;

- 3-[4-(6-chloro-pyridin-3-yl)-phenoxymethyl]-benzoic acid;
3-[4-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-phenoxymethyl]-benzoic acid;
3-[4-(2-fluoro-pyridin-3-yl)-phenoxymethyl]-benzoic acid;
3-[4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-phenoxymethyl]-benzoic acid;
5 3-(4-furan-2-yl-phenoxymethyl)-benzoic acid;
3-(3'-hydroxymethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
3-(4-isoquinolin-5-yl-phenoxymethyl)-benzoic acid;
3-(2'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
3-(3'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
10 3-(4-naphthalen-1-yl-phenoxymethyl)-benzoic acid;
3-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
3-(3'-pyrazol-1-yl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
3-(4-pyridin-3-yl-phenoxymethyl)-benzoic acid;
3-(4-thiophen-3-yl-phenoxymethyl)-benzoic acid;
15 3-(2'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
3-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoic acid;
2-(3'-acetylamino-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-phenoxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(2'-benzyloxy-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
20 2-[4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenoxymethyl]-thiazole-4-carboxylic acid;
2-([1,1';3',1'']terphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(3'-carbamoyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-[4-(2-chloro-pyridin-3-yl)-phenoxymethyl]-thiazole-4-carboxylic acid;

- 84 -

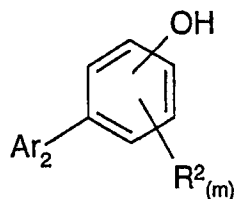
- 2-[4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-phenoxy-methyl]-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(3'-hydroxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4-isoquinolin-5-yl-phenoxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(2'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
5 2-(3'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4-naphthalen-1-yl-phenoxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(4-thiophen-3-yl-phenoxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
2-(2'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy-methyl)-thiazole-4-carboxylic acid;
10 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-phenoxy-methyl)-pyridine-2-carboxylic acid;
6-(2'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-pyridine-2-carboxylic acid;
6-(4-thiophen-2-yl-phenoxy-methyl)-pyridine-2-carboxylic acid;
[3-(3'-acetyl-amino-biphenyl-4-yloxy-methyl)-phenyl]-acetic acid;
[3-(3'-hydroxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-phenyl]-acetic acid;
15 [3-(2'-methoxymethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-phenyl]-acetic acid;
[3-[4-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy-methyl]-phenyl]-acetic acid;
[3-(2'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy-methyl)-phenyl]-acetic acid;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. A process for the preparation of a compound of formula I according to claim 1,
20 which process comprises

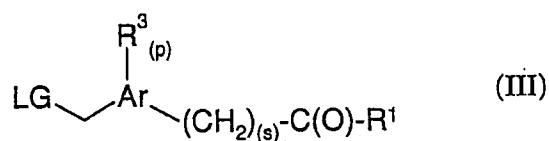
- 85 -

a) reacting a compound of formula (II)



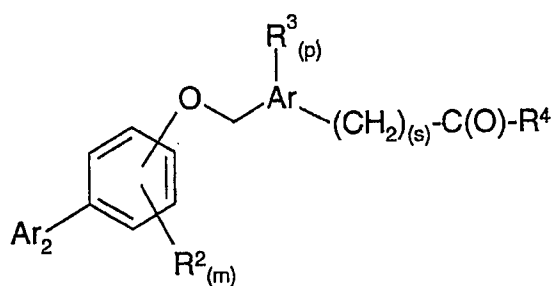
(II)

wherein Ar_2 , R^1 , R^2 , m and n are as defined in claim 1,
in the presence of a base with a compound of formula (III)



(III)

wherein Ar , R^3 , p and s are as defined in claim 1, LG represents a leaving group such as chloro, bromo or iodo, and R^1 represents a protecting group, and subsequently cleaving the protecting group to obtain a compound of formula (I)

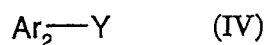


(I)

wherein R^4 signifies hydroxy, and Ar , Ar_2 , R^2 , R^3 , m , n , p and s are as defined in claim 1, and
optionally reacting this compound with an ester of an amino acid in the presence of EDC and DMAP and subsequently cleaving the ester group, to obtain a compound of formula I, wherein R^4 is an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid, or

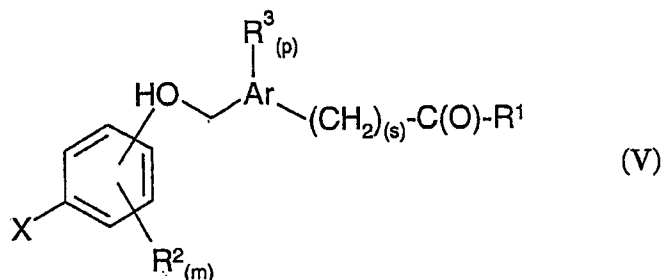
alternatively,

b) reacting a compound of formula (IV)

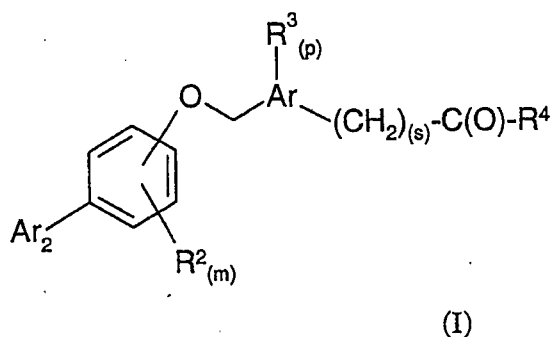


- 86 -

wherein Ar_2 is as defined in claim 1 and Y represents $B(OH)_2$, in the presence of a catalytic amount of a palladium (0) complex, with a compound of formula (V)



wherein Ar , R^2 , R^3 , m , p and s are as defined in claim 1, X represents a leaving group such as bromo, iodo or triflate, and R^1 represents a protecting group, and subsequently cleaving the protecting group to obtain a compound of formula (I)



wherein R^4 signifies hydroxy, and Ar , R^2 , R^3 , m , n , p and s are as defined in claim 1, and

optionally reacting this compound with an ester of an amino acid in the presence of EDC and DMAP and subsequently cleaving the ester group, to obtain a compound of formula I, wherein R^4 is an amino acid attached through a nitrogen atom of the amino acid.

22. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 20, when manufactured by a process according to claim 21.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 20 together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

24. The pharmaceutical composition according to claim 23 for the treatment of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance.

- 87 -

25. A method for treating a disease mediated by activation of the glycogen synthase enzyme which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 20.

26. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 20 for use as a
5 therapeutic active substance.

27. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 20 for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diseases mediated by the activation of the glycogen synthase enzyme.

28. The use according to claim 27 for the preparation of a medicament for the
10 treatment of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance.

29. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described herein before.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22851	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/012555	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 24.11.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.12.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D319/08 C07D213/61 C07D261/08 C07D307/42 C07D215/14 C07D231/12 C07D213/30 C07D333/16 C07D277/56 C07D417/12 C07D401/12 C07D409/12 C07D213/64 C07D213/79 C07C65/00 A61K31/26 A61K31/4418 A61K31/42 A61K31/341 A61K31/47 A61K31/415 A61K31/381 A61K31/426 A61K31/427		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>24</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																									
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																							
☐	Casilla No. II	Prioridad																							
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																							
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																							
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																							
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																							
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																							
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																							
Fecha de presentación de la demanda 31.05.2006	Fecha de terminación de este reporte 02.03.2007																								
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Papathoma, Sofia Teléfono No. +49 89 2399-																								

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐ Una traducción de la solicitud internacional al , que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-78 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-29 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

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

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

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/ figuras
- ☐ secuencia que enumera (*especificar*):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

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

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1(en parte) -16(en parte), 21(en parte)-29(en parte)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 25 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

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

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

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1(en parte) -16(en parte), 21(en parte)-29(en parte)

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales

Casilla No. IV Falta de Unidad en la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar tasas adicionales, el solicitante ha:
- ☐ Restringidas las reivindicaciones
 - ☒ Pagado tasas adicionales
 - ☐ Pagado tasas adicionales bajo protesta y, si es el caso, la tasa de protesta
 - ☐ Pagado tasas adicionales bajo protesta pero la tasa de protesta que aplica no fue pagada
 - ☐ Ni pagado tasas adicionales
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se cumple y decidió, de acuerdo a la Regla 68.1, no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es;
- ☐ Cumplido
 - ☒ No cumplido por las siguientes razones:

ver hoja separada
4. En consecuencia, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☐ Todas la partes
 - ☒ Las partes que se relacionan a las reivindicaciones Nos. 1(en parte) -16(en parte), 17, 18, 20, 21(en parte)-29(en parte)

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	17, 18
	No: Reivindicaciones	1(en parte) -16(en parte), 20, 21(en parte)-29(en parte)
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1(en parte) -16(en parte), 17, 18, 20, 21(en parte)-29(en parte)
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1(en parte) -16(en parte), 17, 18, 20, 21(en parte)-24(en parte), 26(en parte)-29(en parte)
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Escritos no revelados (Regla 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertas defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos de forma o contenido han sido notados en la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, se hacen:

ver hoja separada

Respecto al Punto I

Base del Informe

Esta Opinión Escrita se encuentra basada en los siguientes documentos de la solicitud:

Descripción, Páginas:

1 - 78 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números:

1 - 29 como se presentaron originalmente

Esta solicitud se refiere a los compuestos de la fórmula (I) útiles como activadores de la glicógeno sintasa, y son, por lo tanto, adecuados para el tratamiento de la diabetes.

Respecto al Punto III

Falta de establecimiento de la opinión respecto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

1) Las reivindicaciones actuales 1 - 15 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos. El soporte dentro del sentido del Artículo 6 del PCT y/o la revelación dentro del propósito del Artículo 5 del PCT se encuentran, sin embargo, para solo una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones carecen tanto de soporte, y la solicitud carece tanto de la revelación que es imposible una búsqueda significativa de todo el alcance de lo reivindicado.

Por consiguiente, la primera parte de la búsqueda había sido restringida a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es un 1,3-fenileno y s es 0 (reivindicación 16), un 2,5-tiazol y s es 0 (reivindicación 17), un 2,6 piridil y s es 0 (reivindicación 18) o Ar es un 1,3-fenileno y s es 1 (reivindicación 19).

(*El solicitante pagó las tarifas adicionales debido a las objeciones por Falta de Unidad (ver Respecto al Punto IV), y la materia objeto de la décima, décimo primera y décimo segunda fue buscada completamente).

2) La reivindicación 25 se relaciona con la materia objeto considerada por esta Autoridad que era cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Respecto al Punto IV

Falta de unidad de invención

Esta Autoridad considera que hay 30 invenciones cubiertas por las reivindicaciones como se indica a continuación:

- 1: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 6(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es benzodioxol-5-il (heterociclo fusionado con benceno) y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 2: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es furan-2-il y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración.
- 3: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 5(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es isoquinolin-5-il o 1-naftil (anillos aromáticos de 6 miembros fusionados con benceno) y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración.
- 4: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es isoxazol-4-il, pirazol-1-il, pirazol-4-il y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 5: Las reivindicaciones 1(parte) - 4(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es piridin-3-il y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 6: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es tiofen-2-il y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 7: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 7(parte), 12(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es tiofen-3-il y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

- 8: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es fenil unido a la posición orto del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)
- 9: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es fenil unido a la posición meta del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)
- 10: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 16(parte), 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil, Ar₂ es fenil unido a la posición para del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)
- 11: Las reivindicaciones 1(parte) - 15(parte), 17, 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es tiazolil, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 12: Las reivindicaciones 1(parte) - 15(parte), 18, 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es piridil, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 13: Las reivindicaciones 1(parte) - 14(parte), 19, 20(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es fenil y s es 1 o 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)
- 14: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 6(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es benzodioxol-5-il (heterociclo fusionado con benceno) y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 15: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 7(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es furan-2-il, isoxazol-4-il, pirazol-1-il, pirazol-4-il, tiofen-2-il o tiofen-3-il (anillo heteroaromático de 5 miembros) y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración
- 16: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 5(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es isoquinolin-5-il o 1-naftil (anillo de 6 miembros fusionado con benceno) y s es 0, el proceso para su preparación, sus

composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

17: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición orto del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

18: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición meta del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

19: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición para del grupo fenoxi y s es 0, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

20: Las reivindicaciones 1(parte) - 4(parte), 6(parte), 7(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es benzodioxol-5-il, furan-2-il, isoquinolin-5-il, isoxazol-4-il, pirazol-1-il, pirazol-4-il, piridin-3-il, tiofen-2-il o tiofen-3-il (heterociclo) y s es 1, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

21: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 5(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es 1-naftil y s es 1, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

22: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición orto del grupo fenoxi y s es 1, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

23: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición meta del grupo fenoxi y s es 1, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su

administración (la subdivisión adicional es posible)

24: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición para el grupo fenoxi y s es 1, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

25: Las reivindicaciones 1(parte) - 4(parte), 6(parte), 7(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es benzodioxol-5-il, furan-2-il, isoquinolin-5-il, isoxazol-4-il, pirazol-1-il, pirazol-4-il, piridin-3-il, tiofen-2-il o tiofen-3-il (heterociclo) y s es 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

26: Las reivindicaciones 1(parte), 2(parte), 5(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es 1-naftil y s es 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración

27: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición orto del grupo fenoxi y s es 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

28: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición meta del grupo fenoxi y s es 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

29: Las reivindicaciones 1(parte), 8(parte) - 11(parte), 13(parte) - 14(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es furanil, Ar₂ es fenil unido a la posición para el grupo fenoxi y s es 2, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es posible)

30: Las reivindicaciones 1(parte) - 12(parte), 13(parte) - 15(parte), 21(parte) - 29(parte): dirigidas a los compuestos de la fórmula (I) en donde Ar es cualquier otro anillo diferente de fenil, tiazolil, piridil o furanil, el proceso para su preparación, sus composiciones farmacéuticas, el uso y los métodos de tratamiento que comprenden su administración (la subdivisión adicional es

posible)

Las razones por las cuales las invenciones no se encuentran vinculadas como para formar un solo concepto inventivo general, como es requerido por la Regla 13.1 del PCT, son como siguen:

El arte anterior ha sido identificado como el documento WO2004/058679 (D2) el cual revela compuestos de la estructura (I) útiles para el tratamiento de la diabetes (ver páginas 3, 4, 9, 16). Como puede ser observado en la tabla 2 (páginas 31 - 35), el anillo fenilo de la mitad fenóxi puede ser substituido en su posición orto, meta o para por un anillo fenil, tienil o furanil o por sistemas de anillos fusionados con benceno, cada uno de ellos siendo adicionalmente substituido.

Además, el documento WO2004/067524 también revela compuestos que tienen las características estructurales de las entidades reivindicadas, como por ejemplo, el compuesto 28 y el 143, y siendo adecuados para "el tratamiento de complicaciones de la diabetes" (página 3, línea 32). El documento EP1452530 también hace referencia a compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes (reivindicación 44) y revela, entre otros, el compuesto 49.

En este punto, debe mencionarse cuando con respecto a la aplicación/uso de las entidades reivindicadas, es la **diabetes** la que es considerada como una condición patológica real, definida, para ser tratada y no la activación de la glicógeno sintasa (ver también Respecto al Punto VIII).

A la luz de este arte anterior, el problema que subyace en la solicitud puede ser considerado como que es el suministro de compuestos antidiabéticos posiblemente mejorados, alternativos.

La contribución de los compuestos de cada una de las primera a séptima materias objeto con respecto al arte anterior radica en el reemplazo de la substitución del fenilo del ácido fenoximetilbenzoico por otro anillo: en particular en la primera materia objeto por un heterociclo fusionado con benceno, en la tercera por un anillo aromático de 6 miembros fusionado con benceno, y en la quinta por un piridilo.

Dado que el WO2004/058679 revela la substitución del furanilo y el tienilo de las entidades allí reveladas (compuestos 55, 60 y 68 de la tabla 2), el reemplazo de la substitución del fenil del ácido fenoximetilbenzoico con un anillo furan-2-il (segunda materia objeto), tien-2-il (sexta materia objeto) y tien-3-il (séptima materia objeto) es considerada, en su caso, como una invención separada.

Además, como la EP1452530 revela el compuesto 49 en donde el Ar₂ correspondiente es un

anillo tiazol, cada uno de los tres anillos de cinco miembros con dos heteroátomos, esto es isoxazol-4-il, pirazol-4-il y pirazol-1-il podrían bien corresponder a una invención diferente (en el momento ellos están agrupados juntos).

La contribución de los compuestos de cada una de las octava a décimo primera materias objeto con respecto al arte anterior (WO2004/058679) radica en la ubicación y el tipo de substitución de la substitución del fenil del ácido fenoxibenzoico.

La contribución de los compuestos de cada una de las décimo primera y décimo segunda materias objeto con respecto al arte anterior (WO2004/067524) radica en el reemplazo del anillo fenil de la mitad de ácido benzoico por un anillo tiazolil o piridinil, respectivamente.

La contribución de los compuestos de la décimo tercera materia objeto con respecto al arte anterior (WO2004/058679) radica en que el grupo carboxi no está directamente unido al anillo fenil sino mediante un grupo metileno o etileno que sirve de puente.

La contribución de la décimo cuarta materia objeto con respecto a la revelación del compuesto 28 de WO2004/067524 radicaría en una posible substitución adicional de los anillos / sistemas de anillos.

La contribución de la décimo quinta y décimo sexta materias objeto con respecto a la revelación de los compuestos 18, 28, etc. de WO2004/067524 radica en el reemplazo del benzodioxol-5-il o la substitución del fenil del ácido fenoximetil-furan-carboxílico por un anillo diferente (anillo heteroaromático de 5 miembros o anillo de 6 miembros fusionado con benceno, respectivamente).

La contribución de la décimo séptima a décimo novena materias objeto con respecto a la revelación del compuesto 18, etc. de WO2004/067524 radica en la ubicación y el tipo de substitución de la substitución de fenil del ácido fenoximetil-furan-carboxílico.

La contribución de la vigésima y vigésima primera materias objeto con respecto a la revelación del compuesto 31 y 32 de WO2004/067524 radica en el reemplazo de la substitución de fenil del ácido fenoximetil-furan-acético por un anillo heterocíclico o un anillo carbocíclico diferente del fenilo, respectivamente.

La contribución de la vigésima segunda a vigésima cuarta materias objeto con respecto a la revelación del compuesto 31 y 32 de WO2004/067524 radica en la ubicación y el tipo de substitución de la substitución de fenil del ácido fenoximetil-furan-acético.

La contribución de la vigésima quinta y vigésima sexta materias objeto con respecto a la revelación del compuesto 37 y 39 de WO2004/067524 radica en el reemplazo de la sustitución de fenil del ácido fenoximetil-furan-propiónico por un anillo heterocíclico o un anillo carbocíclico diferente del fenilo, respectivamente.

La contribución de la vigésima séptima a vigésima novena materias objeto con respecto a la revelación del compuesto 37 y 39 de WO2004/067524 radica en la ubicación y el tipo de sustitución de la sustitución de fenilo del ácido fenoximetil-furan-propiónico.

La contribución de la trigésima materia objeto con respecto al arte anterior radica en el reemplazo del anillo Ar correspondiente de las entidades reivindicadas por un anillo heterocíclico o un anillo carbocíclico diferente de fenil, piridil, tiazolil o furanil.

Los grupos identificados de la materia objeto no tienen así nada más en común entre uno y otro que lo que ellos tienen en común con el arte anterior y sus soluciones definidas por las características técnicas especiales no permiten que se establezca una relación entre dichas invenciones, que involucre un solo concepto inventivo general. De esta manera, no es evidente una relación técnica unificadora entre las características técnicas especiales anteriormente identificadas.

En conclusión, los grupos de las reivindicaciones no están unidas por características técnicas comunes o especiales correspondientes y definen al menos 30 invenciones diferentes que no están unidas por un solo concepto inventivo general.

La solicitud, por lo tanto, no cumple los requisitos de unidad de invención como se definen en las Reglas 13.1 y 13.2 del PCT.

Respecto al Punto V

Declaración razonada con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: WO 2004/058679 A (MITOKOR, INC; GHOSH, SOUMITRA, S; PEI, YAZHONG; TANG, XIAO-QUING; LIRAS) 15 de julio de 2004 (2004-07-15) citado en la solicitud

D3: WO 2004/067524 A (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED; CLARK, DAVID, EDWARD; CLARK, KENNETH,) 12 de agosto de 2004 (2004-08-12) citado

en la solicitud

- D4: EP-A-1 452 530 (JAPAN TOBACCO INC) 1 de septiembre de 2004 (2004-09-01) citado en la solicitud
- D5: WO 2004/028634 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS (El Consejo de Administración de la Universidad de Illinois)) 8 de abril de 2004 (2004-04-08) citado en la solicitud
- D6: WO 97/40017 A2 (NOVONORDISK AS [DK]) 30 de octubre de 1997 (1997-10-30)
- D7: WO 93/24442 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; HARA HIROMU [JP]; IGARASHI SUSUMU [JP];) 9 de diciembre de 1993 (1993-12-09)
- D8: MALAMAS M S Y OTROS; "Novel Benzofuran and Benzothiophene Biphenyls as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1b with Antihyperglycemic Properties" (Novedosos Bifenilos de Benzofurano y Benzotiofeno como Inhibidores de la Proteína Tirosina Fosfatasa 1B con Propiedades Antihiper glucémicas) JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (Revista de Química Medicinal), AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (Sociedad Química Americana), WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS, vol. 43, no. 7, 6 de abril de 2000 (2000-04-06), páginas 1293 - 1310, XP002190818, ISSN: 0022 - 2623
- D9: JP 08 333287 A (FUJI YAKUHHIN KOGYO KK) 17 de diciembre de 1996 (1996-12-17)
- D10: EP-A2-0 110 299 (HITACHI LTD [JP]; CHISSO CORP [JP]) 13 de junio de 1984 (1984-06-13)
- D11: EP-A1-0 299 789 (MITSUBISHI RAYON CO [JP]) 18 de enero de 1989 (1989-01-18)
- D12: WO2004/071447 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 26 de agosto de 2004 (2004-08-26)
- D13: WO 99/58518 A2 (AMERICAN HOME PROD [US]) 18 de noviembre de 1999 (1999-11-18)
- D14: US-B1-6 214 887 (COTE GILLES [CA] Y OTROS) 10 de abril de 2001 (2001-04-10)
- D15: GB 773 594 A (HENKEL & CIE GMBH) 1 de mayo de 1957 (1957-05-01)
- D17: DE 28 42 243 A1 (HOECHST AG) 10 de abril de 1980 (1980-04-10)
- D18: WO 03/089419 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BERG STEFAN [SE]; HELLBERG SVEN [SE]) 30 de octubre de 2003 (2003-10-30)
- D19: KARDAS D Y OTROS: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF A NEW SERIES OF MESOGENIC COMPOUNDS WITH PYRIDINE, OXIDOPYRIDINIUM, THIENYL AND FURYL MOIETIES" (Síntesis y Propiedades de una Nueva Serie de Compuestos Mesogénicos con Mitades de Piridina, Oxidopiridinio, tienilo y furilo) JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY (Revista de Química de Materiales), THE ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY (La Sociedad Real de Química), CAMBRIDGE, GB, vol. 11, no. 3, 11 de enero de 2001 (2001-01-11), páginas 741 - 748, XP009070374 ISSN: 0959-9428

Primera materia objeto
(Ar = 1,3-fenileno, Ar₂ = benzodioxol-5-il, s = 0)

1) Artículo 33(2) del PCT

- a) El documento D2 revela ácidos fenoximetilbenzoicos, en donde el fenil de la mitad fenoxi se encuentra substituido por un fenil, tienil, furanil o sistemas de anillos fusionados con benceno. Una substitución con benzodioxol-5-il de dicho anillo fenil no es, sin embargo, revelada de forma explícita y, por lo tanto, la primera materia objeto es reconocida como novedosa con respecto a D2.
- b) D3 revela ácidos 4-fenoximetil-furan-2-carboxílicos, en donde el fenil de la mitad fenoxi puede ser substituido por un anillo benzodioxol-5-il. Sin embargo, debido a que las entidades allí reveladas tienen un furano en lugar de un anillo fenil (Ar está restringido a 1,3 fenileno para la primera materia objeto), la primera materia objeto es reconocida como novedosa con respecto a D3.
- c) Con respecto a D4, la revelación del compuesto 49 no es perjudicial para la primera materia objeto.
- d) El documento D5, aunque revela la substitución con benzodioxol-5-il de los ácidos fenoximetilbenzoicos, el anillo benzodioxol-5-il no se encuentra directamente unido al fenil de la mitad fenoxi y, por lo tanto, la primera materia objeto es reconocida como novedosa con respecto a D5.

La primera materia objeto cumple así los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

2) Artículo 33(3) del PCT

El problema técnico que subyace en la presente solicitud es el suministro de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de la diabetes.

Se sabe en la técnica que la mitad de ácido fenoximetilbenzoico forma la estructura núcleo de entidades útiles para el tratamiento de la diabetes. Esta estructura núcleo y en particular el anillo fenil de la mitad fenoxi es usualmente substituido de manera adicional por un anillo fenil (ver también la descripción de la presente solicitud, páginas 5 – 8).

El Documento D3 que se refiere a ácidos 4-(hetero-)aril-fenoximetil-furan-2-carboxílicos útiles para el tratamiento de la diabetes revela la substitución con bezodioxol-5-il como una posible alternativa a la substitución con fenil de la mitad fenoxi. Además, la mitad de ácido fenoximetilbenzoico y el anillo benzodioxol-5-il son partes esenciales de los antagonistas ET (también relacionados con el tratamiento de la diabetes) revelados en las páginas 57 – 60 de D5, aunque no directamente conectados uno con otro.

La selección de la substitución con benzodioxol-5-il del anillo fenil de la mitad fenoxi de los ácidos fenoximetilbenzoicos útiles para el tratamiento de la diabetes es, por lo tanto, considerada como una alternativa obvia a la substitución con fenil; la persona versada en la materia habría, por lo tanto, acudido al diseño estructural de las entidades de la primera materia objeto sin ningún ingenio inventivo, basado en la información dada por el arte anterior.

Un mérito inventivo para tal selección solo sería reconocido en el caso de que las entidades reivindicadas presenten efectos sorprendentes o aún superiores con respecto a lo que es conocido en el arte anterior. Por consiguiente para una posible reconsideración del mérito inventivo de la primera materia objeto se requerirá evidencia adicional en la forma de datos comparativos en donde las propiedades de los ácidos 4-(benzodioxol-5-il)-fenoximetilbenzoicos reivindicados sean comparados con aquellos del arte anterior (por ejemplo con los compuestos 10, 56, 61 y 62 de D2 y 28 de D3).

De esta manera, hasta el momento la primera materia objeto no es considerada como que cumple los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

Décima materia objeto

(Ar = fenil, Ar₂ = fenil unido a la posición para del grupo fenoxi, s = 0)

1) Artículo 33(2) del PCT

De lo anteriormente citado en los documentos del Informe de Búsqueda:

- a) D2 que revela ácidos (hetero-)aril-fenoximetilbenzoicos menciona de manera explícita los compuestos 8, 10, 32, 34, 61 y 69 los cuales están destruyendo la novedad para la décima materia objeto.
- b) D3 revela ácidos 4-(hetero-)aril-fenoximetil-furan-2-carboxílicos y, de este modo, difiere

de la décima materia objeto en la presencia de un furanil en lugar de un anillo fenil correspondiente a la mitad Ar,

c) D4 revela compuestos tales como el ejemplo 49 (página 60) que difieren de las entidades reivindicadas en que ellos portan un tiazolil en lugar del anillo fenil correspondiente a la mitad Ar₂,

d) D5 revela ácidos heteroaril-fenoximetil-benzoicos y ácidos heteroaril-piridil-oximetil-benzoicos (compuestos 25 y 72-73) que difieren en que ellos portan un pirazolil en lugar del anillo fenil correspondiente a la mitad Ar₂,

e) D6 revela el ácido 3-(bifenil-4-oximetil) benzoico (ejemplos 19 y 20) el cual está destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

f) D7 revela el ácido 4-(bifenil-4-oximetil) benzoico (ejemplo 83 en la página 127) el cual está destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

g) D8 revela ácidos benzofuranil- y benzotiofenil-bifeniloximetil benzoicos que difieren en que la sustitución del fenil/Ar₂ en las entidades reivindicadas no cubre la opción del heteroaril,

h) D9 revela ácidos terpeniloximetilbenzoicos (ver en particular el último esquema en la página 5 y la conversión del compuesto 29 al 34 en la página 6) los cuales están destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

i) D10 revela ácidos bifeniloximetil benzoicos (ver en particular la página 71: el ácido 4-n-octiloxi-bifeniloximetil benzoico) que difieren de las entidades reivindicadas en que la sustitución con octiloxi no está cubierta por la definición de alcoxi inferior como es dada en la descripción en la página 9, líneas 14 - 25. Sin embargo, debe mencionarse que la presencia de tal definición en las reivindicaciones es esencial (Artículo 6 del PCT, ver también Respecto al Punto VIII, punto 2)),

j) D11 revela ácidos bifeniloximetil benzoicos (ver en particular la página 13: el ácido 4-deciloxi-bifeniloximetil benzoico) que difieren de las entidades reivindicadas en que la sustitución con deciloxi no está cubierta por la definición de alcoxi inferior como se da en la descripción en la página 9, líneas 14 - 25. Sin embargo, como se mencionó anteriormente la presencia de tal definición en las reivindicaciones es esencial (Artículo 6 del PCT, ver también Respecto al Punto VIII, punto 2)),

k) D12 revela ácidos bifeniloximetil benzoicos substituidos por un resto de imidazolil-vinil en el anillo fenil. Dado que este tipo de substitución no se encuentra cubierta por la definición de los posibles substituyentes de la mitad AR₂, esta revelación no está destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

l) D13 revela ácidos heteroaril-bifeniloximetil benzoicos. Dado que el heteroaril no está cubierto por la definición de los substituyentes Ar₂, esta revelación no está destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

m) D14 revela ácidos bifenil- y terfeniloximetil benzoicos que difieren de las

entidades de la décima materia objeto en su tipo de substitución,

n) D15 revela en el ejemplo 16 un ácido bifeniloximetilbenzoico, el cual está destruyendo la novedad para la décima materia objeto,

o) D18 revela ácidos bifeniloximetil-furan-2-carboxílicos y ácidos bifeniloximetil-tiofeno-2-carboxílicos que difieren así de las entidades de la décima materia objeto en la presencia de un anillo furanil/tiofenil en lugar de un anillo fenil para la mitad Ar, y

p) D19 revela ésteres del ácido bifeniloximetil-benzoico, que difieren en que ellos tienen un grupo éster en lugar de un grupo carboxi "libre".

Debido a la revelación de D2, D6, D7, D9 y D15, la décima materia objeto no cumple los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

3) Artículo 33(3) del PCT

Aún en el caso de que las objeciones de novedad sean superadas, la décima materia objeto no se considera que esté basada en ingenio inventivo.

El problema técnico que subyace en la décima materia objeto es el suministro de ácidos bifeniloximetilbenzoicos adicionales útiles en el tratamiento de la diabetes.

Es conocido en la técnica que la mitad de ácido fenoximetilbenzoico forma la estructura núcleo de las entidades útiles para el tratamiento de la diabetes. Esta estructura núcleo y en particular el anillo fenil de la mitad fenoxi es usualmente substituida adicionalmente por un anillo fenil (ver también la descripción de la presente solicitud, páginas 5-8).

Las entidades reivindicadas no están caracterizadas por un rasgo que las distinga, que pudiese servir como una base para el mérito inventivo.

Los requisitos del Artículo 33(3) del PCT no pueden ser, de este modo, cumplidos.

**Décimo primera materia objeto
(Ar = tiazolil)**

1) Artículo 33(2) del PCT

De lo anteriormente citado en los documentos del Informe de Búsqueda:

- a) D3 revela compuestos con las características estructurales de las entidades reivindicadas. Sin embargo, el Ar es definido como furano y no como tiazol como en la décimo primera materia objeto.
- b) D4 revela igualmente compuestos con las características estructurales de las entidades reivindicadas. Sin embargo, el anillo tiazolil de estos compuestos corresponde al Ar₂ y no a la mitad Ar de las entidades de la décimo primera materia objeto,
- c) D17 revela compuestos con las características estructurales de las entidades reivindicadas. Sin embargo, el Ar es definido como furano o tiofeno y no como tiazol como en la décimo primera materia objeto,
- d) D18 revela compuestos tiazol como inhibidores de la glicógeno sintasa. Sus características estructurales, sin embargo, se apartan de aquellas de las entidades reivindicadas, y
- e) D19 revela ésteres de bifeniloximetil-benzoico, piridina y tiofeno carboxílico.

La materia objeto de la décimo primera materia objeto puede, de esta manera, ser reconocida como novedosa de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT.

2) Artículo 33(3) del PCT

El problema técnico que subyace en la décimo primera materia objeto es el suministro de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de la diabetes. Como solución a este problema técnico se encuentran los ácidos fenoximetil-tiazol-carboxílicos reivindicados.

Se sabe en la técnica que la mitad de ácido fenoximetilbenzoico forma la estructura núcleo de las entidades útiles para el tratamiento de la diabetes (ver también la descripción de la presente solicitud, páginas 5 - 8).

El documento D3 se refiere a los ácidos 4-(hetero-)aril-fenoximetil-furan-2-carboxílicos útiles para el tratamiento de la diabetes, así en D3 el anillo fenil de la mitad de ácido benzoico de los ácidos fenoximetilbenzoicos conocidos en la técnica es reemplazado por un anillo furanilo. D4 revela ácidos fenoximetil-furan-2-carboxílicos y ácidos fenoximetil-tiofeno-2-carboxílicos útiles en el tratamiento de la diabetes (página 10, línea 4), de esta manera, en D4 el

anillo fenil de la mitad de ácido benzoico de los ácidos fenoximetilbenzoicos conocidos en la técnica es reemplazado por un anillo furanil o tiofenil.

Sobre la cuestión de si el diseño estructural de las entidades reivindicadas, esto es el reemplazo del anillo fenil de la mitad de ácido benzoico con un anillo tiazolil, puede estar basado en ingenio inventivo, tiene que considerarse si la selección del anillo tiazol sería una alternativa obvia para la persona versada en la materia.

La Búsqueda en el Estado de la Técnica, respecto a esta cuestión, reveló una pluralidad de documentos (ver por ejemplo D18) en donde los inhibidores de la glicógeno sintasa son revelados, cuya estructura núcleo es un anillo tiazol. Por lo tanto, a primera vista la selección del anillo tiazolil puede ser considerada como una alternativa trivial para la persona versada en la materia.

En la solicitud, solo el ejemplo 36 que tiene un anillo tiazolil es probado. Su actividad es comparable con los otros dos ejemplos probados que tenían un anillo fenil.

Solo en el caso de que se pueda demostrar que las entidades de la décimo primera materia objeto poseen propiedades superiores o sorprendentes cuando se comparan con aquellas del arte anterior (D3) puede reconocerse un mérito inventivo.

**Décimo segunda materia objeto
(Ar = piridil)**

1) Artículo 33(2) del PCT

De lo anteriormente citado en los documentos del Informe de Búsqueda:

- a) D2 revela ácidos (hetero-)aril-fenoximetilbenzoicos;
- b) D3 ácidos 4-(hetero-)aril-fenoximetil-furan-2-carboxílicos,
- c) D5 ácidos heteroaril-fenoximetil-benzoicos y ácidos heteroaril-piridil-oximetil-benzoicos,
- d) D6, D7, D10, D11 y D12 para ácidos bifeniloximetil benzoicos
- e) D8, D13 para ácidos benzofuranil- y benzotiofenil-bifeniloximetil benzoicos
- f) D9 ácidos terpeniloximetilbenzoicos
- g) D14 y D15 ácidos aril-fenoximetilbenzoicos y
- h) D19 ésteres de bifeniloximetil- benzoico, piridina y tiofeno carboxílico.

En particular, los compuestos revelados en D19 son estructuralmente más cercanamente relacionados con las entidades reivindicadas, difiriendo solo en que su grupo carboxílico se encuentra en la forma de un éster.

La materia objeto de la décimo segunda materia objeto es, de este modo, reconocida como novedosa de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT.

3) Artículo 33(3) del PCT

El problema técnico que subyace en la décimo segunda materia objeto es el suministro de compuestos adicionales que son útiles para el tratamiento de la diabetes.

Como solución al anterior problema técnico están los ácidos fenoximetil-piridina carboxílicos reivindicados.

Como ya se mencionó anteriormente, es conocido en la técnica que la mitad de ácido fenoximetilbenzoico forma la estructura núcleo de las entidades útiles para el tratamiento de la diabetes (ver también la descripción de la presente solicitud, páginas 5 - 8).

El reemplazo de un anillo fenil con un anillo piridina (intercambio C/N) pertenece a la rutina sintética de la persona versada en la materia cuando busca alternativas para los compuestos con actividad conocida (ver en este sentido el D5, compuestos 72 y 73 al igual que las series 1a, 2, 2a, 3, 3a y el compuesto 3b en D19).

Además, el arte anterior ha demostrado que el anillo usualmente a ser reemplazado es el anillo fenil de la mitad de ácido benzoico (ver D3 y D4).

Con base en lo anterior, la solución suministrada por la décimo segunda materia objeto no involucra ningún ingenio inventivo y, por lo tanto, no cumple los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

Adicionalmente se ha mencionado que ninguno de los ejemplos para la décimo segunda materia objeto fue probado, y de este modo, hasta el momento, no se muestra que las entidades reivindicadas representen una solución al problema técnico anteriormente mencionado.

3) Artículo 34(4)(a)(i) del PCT / Regla 67.1(iv) del PCT

Para la evaluación de la actual reivindicación 25 sobre la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de la reivindicación. La OEP, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación

de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Respecto al Punto VI

Ciertos documentos citados

Documento:

- D1: WO 2005/000781 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; CHU, CHANG, AN; GILLESPIE, PAUL ; TILLEY, JEFF) 6 de enero de 2005 (2005-01-06)
D16 : WO 2005/123668 A (LILLY CO ELI [US]; CONNER SCOTT EUGENE [US]; ZHU GUOXIN [US]; LI JIANK) 29 de diciembre de 2005 (2005-12-29)

no pueden ser considerados como documentos del arte anterior de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT, debido a que ellos fueron publicados después del día de prioridad y antes de la fecha de presentación de la solicitud y después de la fecha de presentación de la solicitud, respectivamente. Sin embargo, el solicitante debe tener cuidado al entrar a la fase regional, debido a que estos documentos podrían ser relevantes para el examen, dado que ellos hacen referencia a activadores de glicógeno sintasa cercanamente relacionados en cuanto a su estructura.

Respecto al Punto VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

- 1) Todos los ejemplos en donde Ar es tiazol no caen bajo la reivindicación 17. Los compuestos de los ejemplos son ácidos 2-substituidos-tiazol-5-carboxílicos, mientras que la reivindicación 17 hace referencia a ácidos 2-substituidos-tiazol-4-carboxílicos.
- 2) En la reivindicación 14, R⁴ es definido como hidrógeno. Sin embargo, en la reivindicación 1, R⁴ es definido como hidroxilo o residuo de aminoácido unido a través del átomo de nitrógeno del aminoácido al resto de la molécula.
- 3) La reivindicación 22 se refiere a los compuestos de la fórmula (I) cuando son fabricados por medio de un proceso de acuerdo con la reivindicación 21. La atención del solicitante es dirigida al hecho de que al entrar a la fase Europea aplica el Artículo 64(2) CEP, de acuerdo con el cual la protección conferida por una patente, cuya materia objeto es un proceso, se extenderá a los productos directamente obtenidos por este proceso.
- 4) De acuerdo con la **Regla 6.2(a) del PCT**:
las reivindicaciones no dependerán, excepto en donde sea absolutamente necesario, con respecto a las

características técnicas de la invención, de referencias a la descripción o los dibujos. En particular, ellas no dependerán de referencias tales como "descrito en la parte... de la descripción" o "como se ilustra en la figura de los dibujos".

En este sentido, la **reivindicación 29** que se refiere además a "compuestos, procesos y métodos al igual que el uso de tales compuestos como se describieron aquí anteriormente" no puede ser permitida, y debe ser, por lo tanto, suprimida.

Respecto al Punto VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1) Las variaciones limitadas en el patrón de substitución de los compuestos reivindicados en los ejemplos revelados no justifican la amplitud de las reivindicaciones (**Artículo 6 del PCT: completamente soportadas por la descripción**).

El solicitante es llamado a reivindicar solo modificaciones obvias de lo que se describió (variaciones cercanamente relacionadas), dado que las reivindicaciones deben representar una generalización razonable de los ejemplos dados en la descripción: las características técnicas establecidas en la descripción/ejemplos por ser características esenciales de la invención descritas deben ser las mismas que aquellas empleadas para definir la invención en las reivindicaciones. La razón para eso es que el problema a ser resuelto **debe ser resuelto por el alcance completo de la materia objeto reivindicada** (cada compuesto que cae dentro de su alcance) y no solo por compuestos individuales, especialmente desde que **el problema puede ser observado en el suministro de compuestos que actúan sobre un sistema biológico** (esto es, en un sistema que depende de parámetros muy diferentes). Si este no fuera el caso, una invención podría arbitrariamente ser ampliada a cualquier límite sin considerar si los compuestos están realmente resolviendo el problema subyacente de la invención.

2) El término "inferior" empleado en la reivindicación 1 hace al alcance de las reivindicaciones relevantes poco claro, en particular en el número superior del contenido de carbonos. El solicitante es, por lo tanto, requerido para que especifique este término de acuerdo con la descripción (página 9, líneas 14 - 25).

3) En la reivindicación 1, R⁴ es definido como hidroxí o residuo de aminoácido unido a través del átomo de nitrógeno del aminoácido al resto de la molécula. Sin embargo, no es claro por la redacción de la reivindicación a cual nitrógeno se hace referencia en el caso de los aminoácidos básicos, ni si el término aminoácidos también incluye los beta-aminoácidos.

4) Con respecto a las reivindicaciones 25 y 27 que se refieren a la "activación de la enzima glicógeno sintasa", debe mencionarse que estas reivindicaciones no pueden ser consideradas:

a) como industrialmente aplicables dado que la activación de la enzima glicógeno sintasa no puede ser considerada en sí misma como una aplicación terapéutica. El descubrimiento, de que una sustancia activa la enzima glicógeno sintasa, aún si representa una pieza importante del conocimiento científico, todavía necesita encontrar una aplicación práctica en la forma de un tratamiento real, definido, de cualquier condición patológica para hacer una contribución técnica al arte y

b) como claras (Artículo 6 del PCT), dado que ninguna instrucción, en la forma de cualquier criterio susceptible de ser probado, está disponible de los documentos de patente o desde el conocimiento común general que permite a la persona versada en la materia reconocer, que condiciones caen dentro de la definición funcional, por ejemplo cualquier condición susceptible de ser mejorada o prevenida por la activación de la enzima glicógeno sintasa, y por consiguiente dentro del alcance de la reivindicación.

La razón para la necesidad de esta aclaración es que una reivindicación que se refiere a una condición a ser tratada, la cual se encuentra funcionalmente definida, no estaría limitada al tratamiento de dicha condición especificada (aquí es la diabetes), pero por el contrario abarca un número sin definir de condiciones todas supuestamente capaces de ser mejoradas o prevenidas por la activación de la enzima glicógeno sintasa. Bajo estas circunstancias, la reivindicación independiente solo puede ser considerada como clara si los medios están disponibles para la persona versada en la materia para valorar si o no una condición adicional no presentada expresamente en la solicitud pero sin embargo afectada por la administración de dichos compuestos está comprendida en el alcance de la reivindicación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22851		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2005/012555		International filing date (day/month/year) 24.11.2005		Priority date (day/month/year) 03.12.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D319/08 C07D213/61 C07D261/08 C07D307/42 C07D215/14 C07D231/12 C07D213/30 C07D333/16 C07D277/56 C07D417/12 C07D401/12 C07D409/12 C07D213/64 C07D213/79 C07C65/00 A61K31/36 A61K31/4418 A61K31/42 A61K31/341 A61K31/47 A61K31/415 A61K31/381 A61K31/426 A61K31/427				
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 24 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 31.05.2006		Date of completion of this report 02.03.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Papathoma, Sofia Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012555

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

Description, Pages

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012555

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1(part)-16(part), 21(part)-29(part)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1(part)-16(part), 21(part)-29(part)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012555

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ restricted the claims.
 - ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1(part)-16(part), 17, 18, 20, 21(part)-29(part) .

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012555

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	17,18
	No: Claims	1(part)-16(part), 20, 21(part)-29(part)
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1(part)-16(part), 17, 18, 20, 21(part)-29(part)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1(part)-16(part), 17, 18, 20, 21(part)-24(part), 26(part)-29(part)
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2005/012555

Re Item I

Basis of the report

This Written Opinion is based on the **following application documents:**

Description, Pages:

1-78 as originally filed

Claims, Numbers:

1-29 as originally filed

The application refers to compounds of the formula (I) useful as glycogen synthase activators, and therefore suitable for the treatment of diabetes.

Re Item III

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

1) Present claims 1-15 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the first part of the search had been restricted to compounds of the formula (I) where Ar is a 1,3-phenylene and s is 0 (claim 16), a 2,5-thiazole and s is 0 (claim 17), a 2,6-pyridyl and s is 0 (claim 18) or Ar is a 1,3-phenylene and s is 1 (claim 19).

(*The applicant paid additional fees due to the Non-Unity objections (see Re Item IV), and the 10th, 11th and 12th subject-matter were searched completely.)

2) Claim 25 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that there are 30 inventions covered by the claims indicated as follows:

- 1: Claims 1(part), 2(part), 6(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is benzodioxol-5-yl (benzo fused heterocycle) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 2: Claims 1(part), 2(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is furan-2-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 3: Claims 1(part), 2(part), 5(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is isoquinolin-5-yl or 1-naphthyl (benzo-fused 6-membered aromatic rings) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 4: Claims 1(part), 2(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 5: Claims 1(part)-4(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is pyridin-3-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 6: Claims 1(part), 2(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is thiophen-2-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration
- 7: Claims 1(part), 2(part), 7(part), 12(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is thiophen-3-yl and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

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

International application No.

PCT/EP2005/012555

8: Claims 1(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

9: Claims 1(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

10: Claims 1(part), 8(part)-16(part), 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl, Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

11: Claims 1(part)-15(part), 17, 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is thiazolyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

12: Claims 1(part)-15(part), 18, 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is pyridyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

13: Claims 1(part)-14(part), 19, 20(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is phenyl and s is 1 or 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

14: Claims 1(part), 2(part), 6(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is benzodioxol-5-yl (benzo fused heterocycle) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

15: Claims 1(part), 2(part), 7(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is furan-2-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl or thiophen-3-yl (5-membered heteroaromatic ring) and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

16: Claims 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is isoquinolin-5-yl or 1-naphthyl (benzofused 6-membered ring) and s is 0, process for their preparation, their

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

International application No.

PCT/EP2005/012555

pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

17: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

18: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

19: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 0, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

20: Claims 1(part)-4(part), 6(part), 7(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is benzodioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, or thiophen-3-yl (heterocycle) and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

21: Claims 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is 1-naphthyl and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

22: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

23: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their

administration (further subdivision is possible)

24: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 1, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

25: Claims 1(part)-4(part), 6(part), 7(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is benzodioxol-5-yl, furan-2-yl, isoquinolin-5-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thiophen-2-yl, or thiophen-3-yl (heterocycle) and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

26: Claims 1(part), 2(part), 5(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl, Ar₂ is 1-naphthyl and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration

27: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the ortho position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

28: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the meta position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

29: Claims 1(part), 8(part)-11(part), 13(part)-14(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is furanyl Ar₂ is phenyl bound to the para position of the phenoxy group and s is 2, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is possible)

30: Claims 1(part)-12(part), 13(part)-15(part), 21(part)-29(part): directed to compounds of the formula (I) where Ar is any other ring apart from phenyl, thiazolyl, pyridyl or furanyl, process for their preparation, their pharmaceutical compositions, use and methods of treatment comprising their administration (further subdivision is

possible)

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The prior art has been identified as document WO2004/058679 (D2) disclosing compounds of the structure (I) useful for the treatment of diabetes (see pages 3,4 9, 16). As it can be seen in table 2 (pages 31-35) the phenyl ring of the phenoxy moiety may be substituted at its ortho-, meta- or para-position by a phenyl, thienyl or furanyl ring or benzofused ring systems each one of them being further substituted.

Furthermore, document WO2004/067524 also discloses compounds having the structural features of the claimed entities, as for example compound 28 and 143, and being suitable for "the treatment of complications of diabetes" (page 3, line 32). Document EP1452530 also refers to compounds useful for the treatment of diabetes (claim 44) and discloses among others compound 49.

At this point it must be mentioned when regarding the application/use of the claimed entities, it is **diabetes** that it is considered as a defined, real pathological condition to be treated and not the glycogen synthase activation (see also Re Item VIII).

In the light of this prior art, the problem underlying the application may be considered to be the provision of alternative, possibly improved antidiabetic compounds.

The contribution of the compounds of each of the 1st - 7th subject-matter over the prior art resides in the replacement of the phenyl substitution of the phenoxyethylbenzoic acid by a another ring: in particular in the 1st subject-matter by a benzofused heterocycle, in the 3rd by a benzo-fused 6-membered aromatic ring and in the 5th by pyridyl.

Since WO2004/058679 discloses the furanyl and thienyl substitution of the therein disclosed entities (compounds 55, 60 and 68 of table 2) the replacement of the phenyl substitution of the phenoxyethylbenzoic acid with a furan-2-yl (2nd subject-matter), thien-2-yl (6th subject-matter) and thien-3-yl ring (7th subject-matter) is considered in its case as a separate invention.

Furthermore, as EP1452530 discloses compound 49 where the corresponding Ar₂ is a

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

International application No.

PCT/EP2005/012555

thiazole ring, each one of the three five membered rings with two heteroatoms ie. isoxazol-4-yl, pyrazol-4-yl and pyrazol-1-yl could well correspond to a different invention (at present they are grouped together).

The contribution of the compounds of each of the 8th - 10th subject-matter over the prior art (WO2004/058679) resides in the positioning and the type of substitution of the phenyl substitution of the phenoxybenzoic acid.

The contribution of the compounds of each of the 11th - 12th subject-matter over the prior art (WO2004/067524) resides in the replacement of the phenyl ring of the benzoic acid moiety by a thiazolyl or pyridinyl ring respectively.

The contribution of the compounds of the 13th subject-matter over the prior art (WO2004/058679) resides in that the carboxy group is not directly attached to the phenyl ring but via a methylene or ethylene bridging group.

The contribution of the 14th subject-matter over the disclosure of compound 28 of WO2004/067524 would reside in a possible further substitution of the rings/ring systems.

The contribution of the 15th and 16th subject-matter over the disclosure of compounds 18, 28 etc. of WO2004/067524 resides in the replacement of the benzodioxol-5-yl or the phenyl substitution of the phenoxymethyl-furan-carboxylic acid by a another ring (5-membered heteroaromatic ring or benzofused 6-membered ring respectively).

The contribution of the 17th-19th subject-matter over the disclosure of compound 18 etc. of WO2004/067524 resides in the positioning and the type of substitution of the phenyl substitution of the phenoxymethyl-furan-carboxylic acid.

The contribution of the 20th and 21st subject-matter over the disclosure of compound 31 and 32 of WO2004/067524 resides in the replacement of the phenyl substitution of the phenoxymethyl-furan-acetic acid by an heterocyclic ring or a carbocyclic ring other than phenyl respectively.

The contribution of the 22nd-24th subject-matter over the disclosure of compound 31 and 32 of WO2004/067524 resides in the positioning and the type of substitution of the phenyl substitution of the phenoxymethyl-furan-acetic acid.

The contribution of the 25th and 26th subject-matter over the disclosure of compound 37 and 39 of WO2004/067524 resides in the replacement of the phenyl substitution of the phenoxyethyl-furan-propionic acid by an heterocyclic ring or a carbocyclic ring other than phenyl respectively.

The contribution of the 27th-29th subject-matter over the disclosure of compound 37 and 39 of WO2004/067524 resides in the positioning and the type of substitution of the phenyl substitution of the phenoxyethyl-furan-propionic acid.

The contribution of the 30th subject-matter over the prior art resides in the replacement of the corresponding Ar ring of the claimed entities by an heterocyclic ring or a carbocyclic ring other than phenyl, pyridyl, thiazolyl or furanyl.

The identified groups of subject-matter have thus nothing more in common amongst each other than what they have in common with the prior art and their solutions defined by the special technical features do not allow for a relationship to be established between the said inventions, which involves a single general inventive concept. Thus no unifying technical relationship is evident amongst the above identified special technical features.

In conclusion, the groups of claims are not linked by common or corresponding special technical features and define at least 30 different inventions not linked by a single general inventive concept.

The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D2: WO 2004/058679 A (MITOKOR, INC; GHOSH, SOUMITRA, S; PEI, YAZHONG; TANG, XIAO-QING; LIRAS) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application
- D3: WO 2004/067524 A (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED; CLARK, DAVID, EDWARD; CLARK, KENNETH,) 12 August 2004 (2004-08-12) cited

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

International application No.

PCT/EP2005/012555

in the application

- D4: EP-A-1 452 530 (JAPAN TOBACCO INC) 1 September 2004 (2004-09-01)
cited in the application
- D5: WO 2004/028634 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS) 8 April 2004 (2004-04-08) cited in the application
- D6: WO 97/40017 A2 (NOVONORDISK AS [DK]) 30 October 1997 (1997-10-30)
- D7: WO 93/24442 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; HARA HIROMU
[JP]; IGARASHI SUSUMU [JP];) 9 December 1993 (1993-12-09)
- D8: MALAMAS M S ET AL: "Novel Benzofuran and Benzothiophene Biphenyls
as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B with Antihyperglycemic
Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, no. 7, 6 April 2000
(2000-04-06), pages 1293-1310, XP002190818 ISSN: 0022-2623
- D9: JP 08 333287 A (FUJI YAKUHHIN KOGYO KK) 17 December 1996 (1996-12-
17)
- D10: EP-A2-0 110 299 (HITACHI LTD [JP]; CHISSO CORP [JP]) 13 June 1984
(1984-06-13)
- D11: EP-A1-0 299 789 (MITSUBISHI RAYON CO [JP]) 18 January 1989 (1989-
01-18)
- D12: WO 2004/071447 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M
M [US]; ANDREWS ROBERT C [US] 26 August 2004 (2004-08-26)
- D13: WO 99/58518 A2 (AMERICAN HOME PROD [US]) 18 November 1999
(1999-11-18)
- D14: US-B1-6 214 887 (COTE GILLES [CA] ET AL) 10 April 2001 (2001-04-10)
- D15: GB 773 594 A (HENKEL & CIE GMBH) 1 May 1957 (1957-05-01)
- D17: DE 28 42 243 A1 (HOECHST AG) 10 April 1980 (1980-04-10)
- D18: WO 03/089419 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BERG STEFAN [SE];
HELLBERG SVEN [SE]) 30 October 2003 (2003-10-30)
- D19: KARDAS D ET AL: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF A NEW SERIES
OF MESOGENIC COMPOUNDS WITH PYRIDINE, OXIDOPYRIDINIUM,
THIENYL AND FURYL MOIETIES" JOURNAL OF MATERIALS
CHEMISTRY, THE ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, CAMBRIDGE,
GB, vol. 11, no. 3, 11 January 2001 (2001-01-11), pages 741-748,
XP009070374 ISSN: 0959-9428

1st subject-matter
(Ar=1,3-phenylene, Ar₂= benzodioxol-5-yl, s=0)

1) Article 33(2) PCT

a) Document D2 discloses phenoxyethylbenzoic acids, where the phenyl of the phenoxy moiety is substituted by a phenyl, thienyl, furanyl or benzofused ring systems. A benzodioxol-5-yl substitution of said phenyl ring is however not explicitly disclosed and therefore the 1st subject-matter is acknowledged as novel over D2.

b) D3 discloses 4-phenoxyethyl-furan-2-carboxylic acids, where the phenyl of the phenoxy moiety can be substituted by a benzodioxol-5-yl ring. However, because the therein disclosed entities have a furan instead of a phenyl ring (Ar is restricted to 1,3-phenylene for the 1st subject-matter), the 1st subject-matter is acknowledged as novel over D3.

c) With respect to D4, the disclosure of compound 49 is not prejudicial for the 1st subject-matter.

d) Document D5, although disclosing the benzodioxol-5-yl substitution of phenoxyethylbenzoic acids, the benzodioxol-5-yl ring is not directly attached to the phenyl of the phenoxy moiety and therefore the 1st subject-matter is acknowledged as novel over D5.

The 1st subject-matter fulfills thus the requirements of Article 33(2) PCT.

2) Article 33(3) PCT

The technical problem underlying the present application is the provision of further compounds useful in the treatment of diabetes.

It is known in the art that the phenoxyethylbenzoic acid moiety forms the core structure of entities useful for the treatment of diabetes. This core structure and particular the phenyl ring of the phenoxy moiety is usually further substituted by a phenyl ring (see also description of the present application, pages 5-8).

Document D3 referring to 4-(hetero-)aryl-phenoxyethyl-furan-2-carboxylic acids useful for the treatment of diabetes discloses the benzodioxol-5-yl substitution as a possible alternative to the phenyl substitution of the phenoxy moiety.

Furthermore, the phenoxyethylbenzoic acid moiety and the benzodioxol-5-yl ring are essential parts of the ET-antagonists (also related to the treatment of diabetes) disclosed in pages 57-60 of D5, though not directly connected to each other.

The selection of the benzodioxol-5-yl substitution of the phenyl ring of the phenoxy moiety of the phenoxyethylbenzoic acids useful for the treatment of diabetes is therefore considered as an obvious alternative to the phenyl substitution; the person skilled in the art would therefore have come up to the structural design of the entities of the 1st subject-matter without any inventive ingenuity based on the information given by the prior art.

An inventive merit for such a selection would only be acknowledged in the case that the claimed entities present surprising or even superior effects with respect to what is known in the prior art. Consequently for a possible reconsideration of the inventive merit of the 1st subject-matter further evidence in form of comparative data will be required where the properties of the claimed 4-(benzodioxol-5-yl)-phenoxyethylbenzoic acids are compared with those of the prior art (for example with compounds 10, 56, 61 and 62 of D2 and 28 of D3).

Thus, at present the 1st subject-matter is not considered as to fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

10th subject-matter

(Ar=phenyl, Ar₂= phenyl bound to the para position of the phenoxy group, s=0)

1) Article 33(2) PCT

From the above cited in the Search Report documents:

- a) D2 disclosing (hetero-)aryl-phenoxyethylbenzoic acids explicitly mentions compounds 8, 10, 32, 34, 61 and 69 which are novelty destroying for the 10th subject-matter,
- b) D3 discloses 4-(hetero-)aryl-phenoxyethyl-furan-2-carboxylic acids and thus differs

from the 10th subject-matter in the presence of a furanyl instead of a phenyl ring corresponding to the Ar moiety,

c) D4 discloses compounds such as example 49 (page 60) differing from the claimed entities in that they bear a thiazolyl instead of the phenyl ring corresponding to the Ar₂ moiety,

d) D5 discloses heteroaryl-phenoxyethyl-benzoic acids and heteroaryl-pyridyl-oxymethyl-benzoic acids (compounds 25 and 72-73) differing in that they bear an pyrazolyl instead of the phenyl ring corresponding to the Ar₂ moiety,

e) D6 discloses the 3-(biphenyl-4-oxymethyl) benzoic acid (examples 19 and 20) which is novelty destroying for the 10th subject-matter,

f) D7 discloses the 4-(biphenyl-4-oxymethyl) benzoic acid (example 83 on page 127) which is novelty destroying for the 10th subject-matter,

g) D8 discloses benzofuranyl- and benzothiophenyl-biphenyloxymethyl benzoic acids differing in that the substitution of the phenyl/Ar₂ in the claimed entities does not cover the option of heteroaryl,

h) D9 discloses terphenyloxymethylbenzoic acids (see in particular last scheme on page 5 and conversion of compound 29 to 34 on page 6) which are novelty destroying for the 10th subject-matter,

i) D10 discloses biphenyloxymethyl benzoic acids (see in particular page 71: 4-n-octyloxy-biphenyloxymethyl benzoic acid) differing for the claimed entities in that the octyloxy substitution is not covered by the definition of lower alkoxy as given in the description on page 9, lines 14-25. However, it must be mentioned that the presence of such a definition in the claims is essential (Article 6 PCT, see also Re Item VIII, point 2)),

j) D11 discloses biphenyloxymethyl benzoic acids (see in particular page 13: 4-decyloxy-biphenyloxymethyl benzoic acid) differing for the claimed entities in that the decyloxy substitution is not covered by the definition of lower alkoxy as given in the description on page 9, lines 14-25. However, as mentioned above the presence of such a definition in the claims is essential (Article 6 PCT, see also Re Item VIII, point 2)),

k) D12 discloses biphenyloxymethyl benzoic acids substituted by an imidazolyl-vinyl rest at the phenyl ring. Since this type of substitution is not covered by the definition of the possible substituents of the Ar₂ moiety, this disclosure is not novelty destroying for the 10th subject-matter,

l) D13 discloses heteroaryl-biphenyloxymethyl benzoic acids. Since heteroaryl is not covered by the definition of the Ar₂ substituents, this disclosure is not novelty destroying for the 10th subject-matter,

m) D14 discloses biphenyl- and terphenyloxymethyl benzoic acids differing from the

entities of the 10th subject-matter in their type of substitution,

n) D15 discloses in example 16 a biphenyloxymethylbenzoic acid, which is novelty destroying for the 10th subject-matter,

o) D18 discloses biphenyloxymethyl-furan-2-carboxylic acids and biphenyloxymethyl-thiophene-2-carboxylic acids differing thus from the entities of the 10th subject-matter in the presence of a furanyl/thiophenyl ring instead of a phenyl ring for the Ar moiety, and

p) D19 discloses biphenyloxymethyl-benzoic acid esters, differing in that they have an ester group instead of a "free" carboxy group.

Due to the disclosure of D2, D6, D7, D9 and D15 the 10th subject-matter does not fulfill the requirements of Article 33(2) PCT.

3) Article 33(3) PCT

Even in the case that the novelty objections are overcome the 10th subject-matter is not considered to be based on inventive ingenuity.

The technical problem underlying the 10th subject-matter is the provision of further biphenyloxymethyl-benzoic acids useful in the treatment of diabetes.

It is known in the art that the phenoxyethylbenzoic acid moiety forms the core structure of entities useful for the treatment of diabetes. This core structure and particularly the phenyl ring of the phenoxy moiety is usually further substituted by a phenyl ring (see also description of the present application, pages 5-8).

The claimed entities are not characterised by a distinguishing feature, which could serve as a basis for inventive merit.

The requirements of Article 33(3) PCT can thus not be fulfilled.

11th subject-matter
(Ar=thiazolyl)

1) Article 33(2) PCT

From the above cited in the Search Report documents:

- a) D3 discloses compounds with the structural features of the claimed entities. However, the Ar is defined as furan and not as thiazole as in the 11th subject-matter,
- b) D4 discloses as well compounds with the structural features of the claimed entities. However, the thiazolyl-ring of these compounds corresponds to the Ar₂ and not to the Ar moiety of the entities of the 11th subject-matter,
- c) D17 discloses compounds with the structural features of the claimed entities. However, the Ar is defined as furan or thiophene and not as thiazole as in the 11th subject-matter,
- d) D18 discloses thiazole compounds as glycogen synthase inhibitors. Their structural features however deviate from those of the claimed entities, and
- e) D19 discloses biphenyloxymethyl- benzoic, pyridine and thiophene carboxylic esters.

The subject-matter of the 11th subject-matter can thus be acknowledged as novel according to Article 33(2) PCT.

2) Article 33(3) PCT

The technical problem underlying the 11th subject-matter is the provision of further compounds useful in the treatment of diabetes.

As solution to this technical problem are claimed phenoxyethyl-thiazole-carboxylic acids.

It is known in the art that the phenoxyethylbenzoic acid moiety forms the core structure of entities useful for the treatment of diabetes (see also description of the present application, pages 5-8).

Document D3 refers to 4-(hetero-)aryl-phenoxyethyl-furan-2-carboxylic acids useful for the treatment of diabetes, thus in D3 the phenyl ring of the benzoic acid moiety of the known in the art phenoxyethylbenzoic acids is replaced by a furanyl ring. D4 discloses phenoxyethyl-furan-2-carboxylic acids and phenoxyethyl-thiophene-2-carboxylic acids useful in the treatment of diabetes (page 10, line 4), thus in D4 the

phenyl ring of the benzoic acid moiety of the known in the art phenoxymethylbenzoic acids is replaced by a furanyl or thiophenyl ring.

On the question if the structural design of the claimed entities ie. the replacement of the phenyl ring of the benzoic acid moiety with a thiazolyl ring, can be based on inventive ingenuity, it has to be considered if the selection of the thiazole ring would be an obvious alternative for the person skilled in the art.

The Search on the State of the Art concerning this question, revealed a plurality of documents (see eg. D18) where glycogen synthase inhibitors are disclosed, whose core structure is a thiazole ring. Therefore, at first sight the selection of the thiazolyl ring can be regarded as a trivial alternative for the person skilled in the art.

In the application, only example 36 bearing a thiazolyl ring is tested. Its activity is comparable to the other two examples tested bearing a phenyl ring.

Only in the case that it can be shown that the entities of the 11th subject-matter possess superior or surprising properties when compared to those of the prior art (D3) an inventive merit can be acknowledged.

12th subject-matter (Ar=pyridyl)

1) Article 33(2) PCT

From the above cited in the Search Report documents:

- a) D2 discloses (hetero-)aryl-phenoxymethylbenzoic acids,
- b) D3 4-(hetero-)aryl-phenoxymethyl-furan-2-carboxylic acids,
- c) D5 heteroaryl-phenoxymethyl-benzoic acids and heteroaryl-pyridyl-oxymethyl-benzoic acids,
- d) D6, D7, D10, D11 and D12 to biphenyloxymethyl benzoic acids
- e) D8, D13 to benzofuranyl- and benzothiophenyl-biphenyloxymethyl benzoic acids
- f) D9 terpenyloxymethylbenzoic acids
- g) D14 and D15 aryl-phenoxymethylbenzoic acids and
- h) D19 biphenyloxymethyl- benzoic, pyridine and thiophene carboxylic esters.

In particular, the compounds disclosed in D19 are structurally closest related to the claimed entities, differing only in that their carboxylic group is in the form of an ester.

The subject-matter of the 12th subject-matter is thus acknowledged as novel according to Article 33(2) PCT.

3) Article 33(3) PCT

The technical problem underlying the 12th subject-matter is the provision of further compounds being useful for the treatment of diabetes.

As solution to the above technical problem are claimed phoxymethyl-pyridine carboxylic acids.

As already mentioned above, it is known in the art that the phoxymethylbenzoic acid moiety forms the core structure of entities useful for the treatment of diabetes (see also description of the present application, pages 5-8).

The replacement of a phenyl ring with a pyridine ring (C/N exchange) belongs to the synthetic routine of the person skilled in the art when looking for alternatives for compounds with known activity (see in this respect D5, compounds 72 and 73 as well as series 1a, 2, 2a, 3, 3a and compound 3b in D19).

Further, the prior art has shown that the ring usually to be replaced is the phenyl ring of the benzoic acid moiety (see D3 and D4).

On the basis of the above, the solution provided by the 12th subject-matter does not involve any inventive ingenuity and therefore does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Additionally, it has to be mentioned that none of the examples for the 12th subject-matter was tested, and thus at the moment it is not shown that the claimed entities represent a solution to the technical problem mentioned above.

3) Article 34(4)(a)(I) PCT / Rule 67.1(iv) PCT

For the assessment of the present claim 25 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture

of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Document:

D1: WO 2005/000781 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; CHU, CHANG, AN;
GILLESPIE, PAUL; TILLEY, JEFF) 6 January 2005 (2005-01-06)

D16: WO 2005/123668 A (LILLY CO ELI [US]; CONNER SCOTT EUGENE [US];
ZHU GUOXIN [US]; LI JIANK) 29 December 2005 (2005-12-29)

can not be considered as prior art documents according to the Article 33(2) PCT, because they are published after the priority day and before the filing date of the application and after the filing date of the application, respectively. However care should be taken by the applicant while entering the regional phase, because these documents could be relevant for the examination, as they refer structurally close related glycogen synthase activators.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1) All the examples where Ar is thiazole do not fall under claim 17. The compounds of the examples are 2-substituted-thiazole-5-carboxylic acids, while claim 17 refers to 2-substituted-thiazole-4-carboxylic acids.

2) In claim 14 R⁴ is defined as hydrogen. However, in claim 1 R⁴ is defined as hydroxy or amino acid residue attached through the nitrogen atom of the amino acid to the rest of the molecule.

3) Claim 22 refers to compounds of the formula (I) when manufactured by a process according to claim 21.

The attention of the applicant is drawn to the fact, that by entering the European phase Article 64(2) EPC applies, according to which the protection conferred by a patent, whose subject matter is a process, shall extend to the products directly obtained by this process.

4) According to **Rule 6.2(a) PCT:**

claims shall not, except where absolutely necessary, rely, in respect of the

technical features of the invention, on references to the description or drawings. In particular, they shall not rely on such references as "described in part....of the description" or "as illustrated in figure of the drawings".

In this respect, **claim 29** further referring to "compounds, processes and methods as well as the use of such compounds as hereinbefore described" can not be allowable, and should be therefore deleted.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1) The limited variations in the substitution pattern of the claimed compounds in the disclosed examples do not justify the breadth of claims (**Article 6 PCT: fully supported by the description**).

The applicant is entitled to claim only obvious modifications of what was described (close related variations), since the claims should represent a reasonable generalisation of the examples given in the description: the technical features stated in the description/examples as being essential features of the invention described must be the same as those used to define the invention in the claims. The reason for that is that the problem to be solved **should be solved by the whole scope of the claimed subject matter** (every compound falling within its scope) and not just by individual compounds- especially since **the problem may be seen in the provision of compounds acting on a biological system** (i.e. on a system depending upon very different parameters). If this were not the case, an invention could arbitrarily be broadened to any limit without consideration, whether the compounds are actually solving the problem underlying the invention.

2) The term "lower" used in claim 1 renders the scope of the relevant claims unclear, particular in the upper number of the carbon content. The applicant is therefore asked to specify this term according to the description (page 9, lines 14-25).

3) In claim 1 R⁴ is defined as hydroxy or amino acid residue attached through the nitrogen atom of the amino acid to the rest of the molecule. However, it is not clear by the wording of the claim to which nitrogen is referred to in the case of basic amino acids, nor if the term amino acids also includes beta-aminoacids.

4) With respect to claims 25 and 27 referring to the "activation of the glycogen synthase enzyme" it must be mentioned, that these claims can not be considered:

a) as industrial applicable as the activation of the glycogen synthase enzyme can not be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance activates the glycogen synthase enzyme, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art and

b) as clear (Article 6 PCT), since no instructions, in the form of any testable criteria, are available from the patent documents or from the common general knowledge allowing the skilled person to recognise, which conditions fall within the functional definition e.g. any condition susceptible of being improved or prevented by the activation of the glycogen synthase enzyme, and accordingly within the scope of the claim.

The reason for the necessity of this clarification is, that a claim referring to a condition to be treated, which is functionally defined, would not be limited to the treatment of said specified condition (here diabetes), but by contrast embraces an undefined number of conditions all allegedly capable of being improved or prevented by the activation of the glycogen synthase enzyme. Under these circumstances the independent claim can only be regarded as clear if means are available to the skilled person for assessing whether or not an additional condition not expressly filed in the application but nevertheless affected by the administration of the said compounds is comprised in the scope of the claim.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

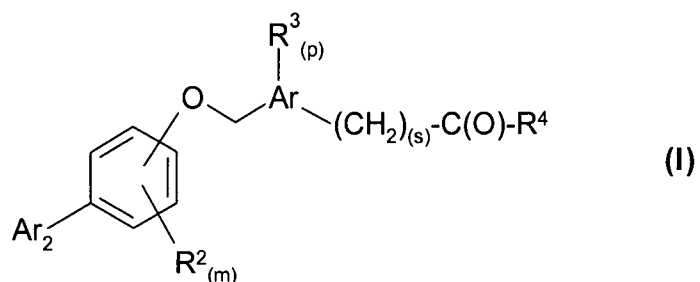
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

ÁCIDOS BIARILOXIMETILARENOCARBOXÍLICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

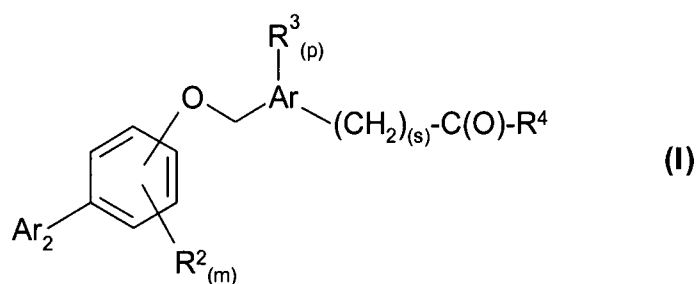
La presente invención se refiere a compuestos de la
5 fórmula (I)



en la que Ar, Ar₂, R², R³, R⁴, m, p y s tienen los
significados definidos en la descripción y reivindicaciones,
y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos
10 compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de
enfermedades asociadas con la activación de la enzima
glucógeno-sintasa, por ejemplo la diabetes.

La presente invención se refiere a nuevos ácidos bi-
ariloximetilarenocarboxílicos y a sus sales farmacéuticamente
aceptables, a su obtención y a su utilización como
medicamentos. La presente invención se refiere además a
5 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

La presente invención se refiere en concreto a compues-
tos de la fórmula (I)



en la que

- 10 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin sustituir elegido
entre el grupo formado por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, fu-
ran-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1-naftilo,
pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-
15 ilo, tiofen-3-ilo y fenilo, y que, cuando está susti-
tuido, los sustituyentes se eligen entre el grupo forma-
do por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi,
halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior,
alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi
20 inferior y trifluor-metoxi;
R² y R³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo
formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor-
metilo, halógeno, hidroxil, amino, alquilamino, dialquil-
amino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxil o un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido;
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
p es 0, 1 ó 2 y
5 s es 0, 1 ó 2,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
con la condición de que si Ar_2 es fenilo, el anillo fenilo esté sustituido por lo menos por un sustituyente elegido entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo,
10 benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y trifluormetoxi y
si Ar_2 es fenilo, no haya dos sustituyentes alquilo inferior que ocupen la posición orto con respecto al punto de
15 unión del anillo Ar_2 .

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento y prevención de la diabetes, en especial de la diabetes de tipo 2.

La diabetes mellitus es un trastorno frecuente y grave,
20 que afecta a 10 millones de personas en EE. UU. [Harris, M.I., Diabetes Care 21, (3S) suplemento, 11C, 1998], y las sitúa en un mayor riesgo de apoplejía, de enfermedades cardíacas, de ceguera y de amputación. La diabetes se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina
25 y/o por un trastorno en la capacidad de los tejidos periféricos para responder a la insulina, resultando de ello niveles más elevados de glucosa en plasma. La incidencia de la diabetes está aumentando y este aumento está asociado con

el aumento de la obesidad y con una vida sedentaria. Hay dos formas de diabetes: la dependiente de la insulina y la no dependiente de la insulina. La mayor parte de los diabéticos sufren la forma de la enfermedad no dependiente de la insulina, también conocida como diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM). Debido a sus graves consecuencias, existe una necesidad urgente de controlar la diabetes.

El tratamiento de la NIDDM se inicia por lo general con la pérdida de peso, una dieta sana y un programa de ejercicio físico. Sin embargo, estos factores a menudo resultan insuficientes para controlar la enfermedad, disponiéndose de un gran número de tratamientos farmacológicos, incluida la insulina, la metformina, las sulfonilureas, la acarbosa y las tiazolidinadionas. Cada uno de estos tratamientos presenta inconvenientes y existe una demanda creciente de nuevos fármacos para tratar la diabetes.

La metformina es un agente eficaz que reduce los niveles de glucosa en plasma en ayunas y aumenta la sensibilidad del tejido periférico a la insulina, principalmente por un aumento de la síntesis de glucógeno [De Fronzo, R. A., *Drugs* 58, supl. 1, 29, 1999]. La metformina conduce además a una reducción de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos [Inzucchi, S.E., *JAMA* 287, 360, 2002]. Sin embargo, pierde su eficacia durante un período de varios años [Turner, R.C. y col., *JAMA* 281, 2005, 1999].

Las tiazolidinadionas son activadores del receptor nuclear peroxisoma-receptor gamma activado con proliferador.

Son eficaces en reducir los niveles de glucosa en sangre y su eficacia se atribuye primariamente a la disminución de la resistencia del músculo esquelético a la insulina [Tadíayon, M. y Smith, S.A., Expert Opin. Investig. Drugs 12, 307, 5 2003]. Uno de los inconvenientes que conlleva el uso de las tiazolidinadionas es la ganancia de peso.

Las sulfonilureas se fijan sobre el receptor de sulfonilurea de las células pancreáticas beta, estimulan la secreción de insulina y por consiguiente reducen los niveles 10 de glucosa en la sangre. También en este caso, la ganancia de peso está asociada al uso de las sulfonilureas [Inzucchi, S.E., JAMA 287, 360, 2002] y, al igual que la metformina, pierden eficacia con el transcurso del tiempo [Turner, R.C. y col., JAMA 281, 2005, 1999]. Otro problema que surge a menudo 15 en pacientes tratados con sulfonilureas es la hipoglucemia [Salas, M. y Caro, J.J., Adv. Drug React. Tox. Rev. 21, 205-217, 2002].

La acarbosa es un inhibidor de la enzima alfa-glucosidasa que descompone los disacáridos y los complejos de 20 hidratos de carbono en el intestino. Es menos eficaz que la metformina o las sulfonilureas y provoca molestias intestinales y diarrea, lo cual a menudo induce al paciente a dejar de tomarla [Inzucchi, S.E., JAMA 287, 360, 2002].

Debido a que ninguno de estos tratamientos es eficaz a 25 largo plazo sin efectos secundarios importantes, sigue habiendo demanda de nuevos fármacos que tengan propiedades mejoradas para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

En los músculos esqueléticos y en el hígado, existen dos mecanismos principales de utilización de la glucosa: glucólisis o metabolismo oxidante, en el que la glucosa se oxida a piruvato; y glucogénesis o almacenaje de glucosa, en el que la glucosa se almacena en la forma polimérica del glucógeno. El paso clave de la síntesis del glucógeno es la adición del derivado de glucosa, la UDP-glucosa, a la cadena en crecimiento del glucógeno y este paso está catalizado por la enzima glucógeno-sintasa [Cid, E. y col., J. Biol. Chem. 10 275, 33614, 2000]. Existen dos isoformas de la glucógeno-sintasa, encontradas en el hígado [Bai, G. y col., J. Biol. Chem. 265, 7843, 1990] y en otros tejidos periféricos, incluidos los músculos [Browner, M. F. y col., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 86, 1443, 1989]. Existen indicios clínicos y 15 genéticos que implican a la glucógeno-sintasa en la diabetes de tipo 2. La actividad de la glucógeno-sintasa, tanto la basal como la estimulada por la insulina, en las células musculares de pacientes diabéticos es significativamente menor que la de sujetos no diabéticos delgados [Henry, R. R. y 20 col., J. Clin. Invest. 98, 1231-1236, 1996; Nikoulina, S. E. y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4307-4314, 2001]. Además, diversos estudios han puesto de manifiesto que los niveles de glucógeno son menores en pacientes diabéticos que en sujetos de control [Eriksson, J. y col., N. Engl. J. Med. 25 331, 337, 1989; Schulman, R.G. y col., N. Engl. J. Med. 332, 223, 1990; Thorburn, A.W. y col., J. Clin. Invest. 87, 489, 1991] y además los estudios genéticos han desvelado las asociaciones existentes en diversas poblaciones entre la

fosfato, el activador alostérico de la glucógeno-sintasa [Villar-Palasí, C. y Guinovart, J.J., FASEB J. 11, 544, 1997]. En tercer lugar, la cascada de quinasas que se inicia con la actividad de la tirosina-quinasa del receptor de insulina provoca la fosforilación e inactivación de la GSK3 β , impidiendo de este modo la desactivación de la glucógeno-sintasa [Cohen, P., Biochem. Soc. Trans. 21, 555, 1993; Yeaman, S.J., Biochem. Soc. Trans. 29, 537, 2001].

Debido a que se ha observado una disminución significativa de la actividad de la glucógeno-sintasa en pacientes diabéticos y debido a que desempeña un papel clave en la utilización de la glucosa, la activación de la enzima glucógeno-sintasa resulta muy prometedora desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los únicos activadores alostéricos conocidos de la enzima son el glucosa-6-fosfato [Leloir, L.F. y col., Arch. Biochem. Biophys. 81, 508, 1959] y el glucosamina-6-fosfato [Virkamaki, A. y Yki-Jarvinen, H., Diabetes 48, 1101, 1999].

Relatado de forma sucinta, se ha constatado que los ácidos biariloximetilarenocarboxílicos descritos en esta invención son activadores de la glucógeno-sintasa. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes de tipo 2 y/o del desequilibrio en la tolerancia de la glucosa, así como de otros estados patológicos, en los que la activación de la enzima glucógeno-sintasa produce un beneficio terapéutico.

diabetes de tipo 2 y la mutación del gen GYS1 que codifica la isoforma muscular de la glucógeno-sintasa [Orhu-Melander, M. y col., Diabetes 48, 918, 1999].

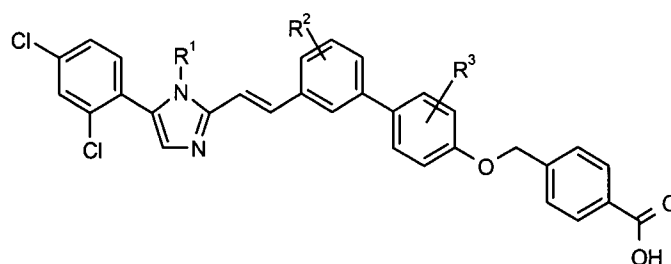
La glucógeno-sintasa es objeto de una regulación
5 compleja, que incluye la fosforilación por lo menos de nueve sitios [Lawrence, J.C., Jr. y Roach, P.J., Diabetes 46, 541, 1997]. La forma desfosforilada de la enzima es activa. La glucógeno-sintasa se fosforila por acción de un gran número de enzimas, entre ellas la que se conoce mejor es la
10 glucógeno-sintasa-quinasa 3β (GSK3 β) [Tadíaon, M. y Smith, S.A., Expert Opin. Investig. Drugs 12, 307, 2003] y la glucógeno-sintasa se desfosforila por acción de la proteína-fosfatasa de tipo I (PP1) y la proteína-fosfatasa de tipo 2A (PP2A). Además, la glucógeno-sintasa se regula por acción de
15 un ligando endógeno, el glucosa-6-fosfato, que estimula alostéricamente la actividad de la glucógeno-sintasa provocando un cambio en la conformación de la enzima que la hace más susceptible de desfosforilación por acción de las proteína-fosfatasas convirtiéndola en la forma activa de la enzima
20 [Gomis, R.R. y col., J. Biol. Chem. 277, 23246, 2002].

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto de la insulina de reducir los niveles de glucosa en sangre, cada uno de ellos se traduce en un aumento de la glucosa almacenada en forma de glucógeno. En primer lugar
25 aumenta la absorción de glucosa por reclutamiento del transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática [Holman, G.D. y Kasuga, M., Diabetologia 40, 991, 1997]. En segundo lugar hay un aumento de concentración del glucosa-6-

En la técnica se conocen ya algunos ácidos biariloxi-
metilarenocarboxílicos. Sin embargo, ninguno de estos com-
puestos conocidos se ha asociado con el tratamiento de enfer-
medades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-
5 sintasa ni con cualquier composición farmacéutica para el
tratamiento de enfermedades mediadas por la activación de la
enzima glucógeno-sintasa.

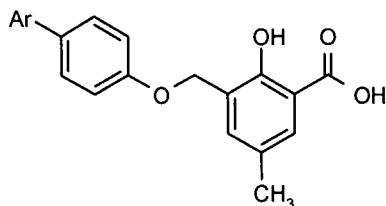
H.S. Andersen y col. (solicitud de patente intern. PCT
WO 9740017) publican la estructura y la vía de síntesis para
10 obtener el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico como
producto intermedio de la síntesis de los inhibidores SH2. E.
Winkelmann y col. (DE 2842243) publican el ácido 5-(bifenil-
4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico como agente hipolipémico.

M. M. Mjalli y col. (Transtech Pharma Inc., solicitud
15 de patente intern. PCT WO 2004071447) publican 375 compuestos
como inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa para el
tratamiento de diabetes. Once de estos compuestos tienen la
siguiente estructura general.

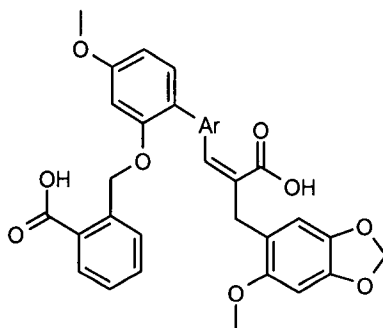


20 S. S. Ghosh y col. (Mitokor, Inc., solicitud de patente
intern. PCT WO 2004058679) publican compuestos de la
siguiente estructura general como ligandos de la adenina-
nucleótido-translocasa para el tratamiento de un gran número

de enfermedades, incluida la enfermedad de Alzheimer, la diabetes y la obesidad.



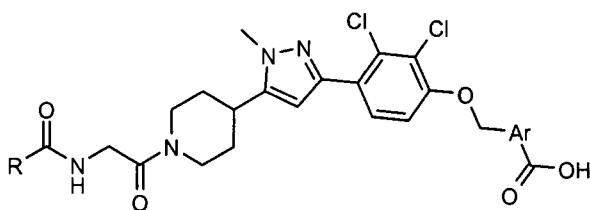
En un gran número de patentes y de solicitudes de
5 patente de la empresa SmithKline Beecham y de la universidad
de Illinois se describen compuestos de la estructura general
representada a continuación como antagonistas de receptor de
endotelina para el tratamiento del fallo renal, de enfer-
medades cerebrovasculares, del fallo cardíaco congestivo,
10 etc. o para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
Entre estas patentes y solicitudes de patente cabe mencionar
las siguientes: solicitud de patente intern. PCT WO 9704773,
US 5985886, solicitud de patente intern. PCT WO 9704781,
solicitud de patente intern. PCT WO 9704774, solicitud de
15 patente intern. PCT WO 9607653, US 2003004202, solicitud de
patente intern. PCT WO 9630358, y solicitud de patente
intern. PCT WO 2004028634.



T. Inaba y col. (Japan Tobacco, Inc., solicitud de patente intern. PCT WO 2003048140) describen el ácido 4-[[4-[4-[(4-carboxifenil)metoxi]fenil]-2-tiazolil]metil]-benzoico (CAS número 540734-96-1) como inhibidor de la proteína
5 tirosina-fosfatasa 1B.

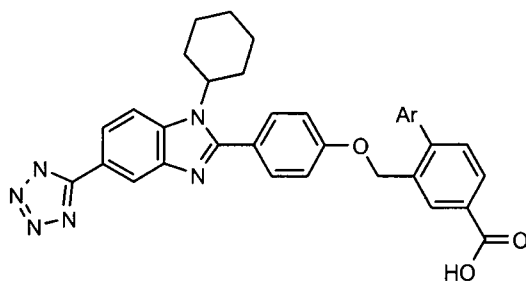
C. Braisted y col., J. Am. Chem. Soc. 125, 3714-3715, 2003, publican compuestos de la siguiente estructura general como inhibidores de IL-2, útiles para el tratamiento de la inflamación.

10



15

E. S. Priestley y col. (Bristol-Myers Squibb Company, USA, solicitud de patente intern. PCT WO 2003026587) y H. Hashimoto y col. (Japan Tobacco, Inc., solicitud de patente intern. PCT WO 2003000254) publican compuestos de la siguiente estructura general para el tratamiento de la hepatitis C.



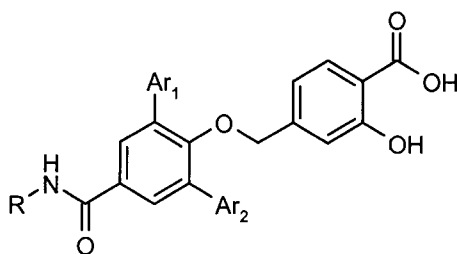
20

H. Shinkai y col. (Japan Tobacco Inc., solicitud de patente intern. PCT WO 2001027088) publican el ácido 2-[[2-cloro-5-[5-(1,1-dimetiletil)-1H-benzimidazol-2-il]fenoxi]metil]-benzoico (CAS número 335014-96-5) como un potenciador de

la lipoproteína-lipasa para el tratamiento de la arteriosclerosis.

P. Lacombe y col. (Merck Frosst Canada & Co., solicitud de patente intern. PCT WO 2001019814) y T. P. Broten y col. (Merck Frosst Canada & Co., solicitud de patente intern. PCT WO 2002015902) publican el ácido 3-[3-[2-[(4-carboxifenil)-metoxi]-5-clorofenil]-2-tienil]-benzoico (CAS número 330811-34-2) y el ácido 4-[3-[2-[(4-carboxifenil)metoxi]-5-clorofenil]-2-tienil]-benzoico (CAS número 330811-33-1) para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina, por ejemplo la incontinencia urinaria.

J. Butera y col. (American Home Products Corporation, US 6214877 y solicitud de patente intern. PCT WO 9961410) publican compuestos de la siguiente estructura general como inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa para el tratamiento de la diabetes.



T. Mueller y col. (DE 4142514) publican el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico y el ácido 3-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico como fungicidas.

Marfat y col. (Pfizer Inc., US 5322847 y solicitud de patente intern. PCT WO 9117163) publican el ácido 3-[[4-(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenoxi]metil]-benzoico como bloqueador del factor de activación plaquetaria y blo-

queador del receptor D4 de leucotrieno, útil para el tratamiento de enfermedades, incluido el infarto de miocardio y la apoplejía.

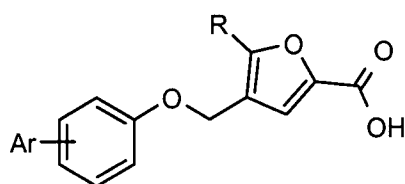
F. J. Brown y col., J. Med. Chem. 32, 807-826, 1989, publican el ácido 4-[[[3-hidroxi-2-propil-4-(2-quinolinil)-fenoxi]metil]-3-metoxi-benzoico (CAS número 118683-37-7) como compuesto probado en un ensayo de actividad de antagonista D4 de leucotrieno.

M. Isogai y col. (Hitachi, Ltd., solicitud de patente europea EP 110299) publican el ácido 4-[[[4'-(octiloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-benzoico como producto intermedio útil para la fabricación de composiciones de cristal líquido.

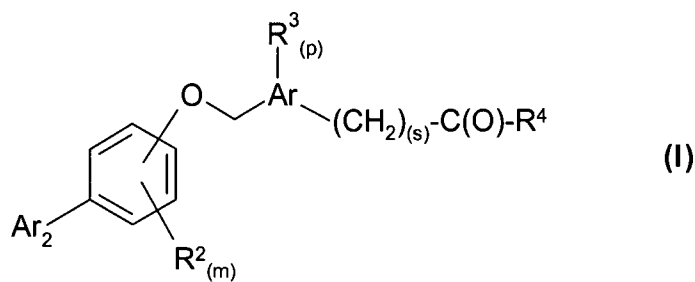
G.L. Araldi y col. (Applied Research Systems Ars Holding N.V., solicitud de patente intern. PCT WO 2004012656) publican el ácido 5-[[4-(2-benzoxazolil)fenoxi]metil]-2-furanocarboxílico (CAS número 654665-86-8), el ácido 5-[[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]metil]-2-furanocarboxílico (CAS número 654665-84-6) y el ácido 5-[[[1,1'-bifenil]-4-iloxi]metil]-2-furano-carboxílico (CAS número 327990-68-1) como agonistas EP2 de la prostaglandina, útiles para el tratamiento de enfermedades tales como el asma, enfermedades inflamatorias, infertilidad y osteoporosis. Uno de estos compuestos, el ácido 5-[[[1,1'-bifenil]-4-iloxi]metil]-2-furano-carboxílico, es un producto comercial suministrado por la empresa ChemDiv, Inc., San Diego, CA, y Ambinter SARL, París, Francia.

D. E. Clark y col. (Pharmagene Laboratories Ltd., solicitud de patente intern. PCT WO 2004067524) publican com-

puestos de la siguiente estructura general como antagonistas de receptor EP4 de prostaglandina, útiles para el tratamiento del dolor, incluida la migraña. Uno de estos compuestos (el ácido 4-(bifenil-4-iloximetil)-5-metil-furano-2-carboxílico) es un producto comercial suministrado por ChemBridge Corporation, San Diego, CA, y TimTec, Inc. Newark, DE.



Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



10

en la que Ar, Ar₂, R², R³, R⁴, m, p y s tienen los significados definidos a continuación.

Según otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto más de la presente invención se proporcionan usos para la fabricación de medicamentos destinados a tratar o prevenir enfermedades asociadas con la acti-

20

vación de la enzima glucógeno-sintasa, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción y reivindicaciones.

A menos que se indique lo contrario establecen las siguientes definiciones para ilustrar y precisar los significados y el alcance de los diversos términos empleados para describir la invención.

En esta solicitud se utiliza el término "inferior" para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez.

Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos p.ej. por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$ y/o $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. Son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro. Este término se ejemplifica

con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Un grupo alquilo inferior puede ajustarse a un modelo de sustitución como el ya descrito antes en relación con el término "alquilo". Son
5 preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

El término "alcoxi" indica el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" indica el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior. Son ejemplos de grupos alcoxi inferior el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
10 butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Los grupos alcoxi y alcoxi inferior pueden tener opcionalmente un modelo de sustitución como el descrito antes en relación al término "alquilo". Son preferidos los grupos alcoxi y alcoxi inferior sin sustituir.

El término "aminoácido" indica tanto los aminoácidos
15 naturales y sus enantiómeros, como los aminoácidos no naturales. Los aminoácidos naturales incluyen la alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu),
20 lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). Los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a: ácido azetidinacarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina,
25 ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2,4-diaminoisobutírico, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-

diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, alo-isoleucina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina y ácido pipecólico.

El término "arilo" indica un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o un sistema cíclico, que tiene con preferencia 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen el fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, tiazolilo y oxazolilo, que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, CN, CF₃, hidroxilo, NO₂, NH₂, N(H, alquilo inferior) y/o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos son el alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o NO₂.

El término "anillo carbocíclico" indica un sistema de anillo hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico, sustituido o sin sustituir, que tiene de 5 a 10 eslabones, con preferencia 5 ó 6 eslabones. Los grupos preferidos incluyen el fenilo, naftilo, tolilo, xililo, etc., son especialmente preferidos el fenilo y el naftilo.

El término "anillo heterocíclico" indica un anillo de 5 ó 6 eslabones que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo la tetrahidropiridina, dihidrofurano, dihidropirano, furilo, pirrolilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o imidazolilo. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo arilo o tener un modelo de

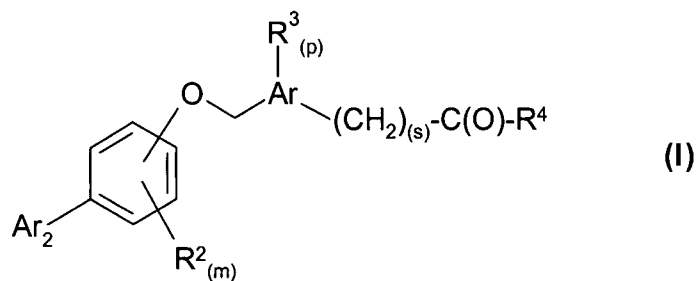
sustitución como el descrito anteriormente con ocasión del término "arilo".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y las sales del ácido metanosulfónico.

Este término abarca además las sales carboxilato que tengan cationes orgánicos o inorgánicos, por ejemplo cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio); amonio; o cationes orgánicos, por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)-amonio, feniletilbencilamonio y similares. Otros cationes contemplados por el término anterior incluyen la forma protonada de la procaína, quinina y N-metilglucosamina y las formas protonadas de aminoácidos básicos, como son la glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

El término "grupo saliente" (= LG) indica un grupo que se elimina o reemplaza durante la reacción. Son ejemplos de grupos salientes los halógenos, el mesilato y tosilato.

La presente invención se refiere en concreto a compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
 Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin sustituir elegido entre el grupo formado por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo,
 10 tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y fenilo, y que, cuando está sustituido, los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi, halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo,
 15 alcoxi inferior y trifluor-metoxi;
 R² y R³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor-metilo, halógeno, hidroxil, amino, alquilamino, dialquil-amino, ciano y nitro;
 20 R⁴ es hidroxil o un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido;
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 p es 0, 1 ó 2 y
 s es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
con la condición de que si Ar_2 es fenilo, el anillo fenilo
esté sustituido por lo menos por un sustituyente elegido
entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo,
5 benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-
alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y
trifluormetoxi y

si Ar_2 es fenilo, no haya dos sustituyentes alquilo inferior
que ocupen la posición orto con respecto al punto de
10 unión del anillo Ar_2 .

Los compuestos de la fórmula (I) constituyen una forma
preferida de ejecución de la presente invención y las sales
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula
(I) constituyen también a título individual una forma
15 preferida de ejecución de la presente invención.

Algunos compuestos preferidos de la fórmula (I) son
aquellos, en los que Ar_2 es un anillo cíclico sustituido o
sin sustituir elegido entre el grupo formado por benzo-
[1,3]dioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-
20 4-ilo, 1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-
ilo, tiofen-2-ilo, y tiofen-3-ilo, y que, cuando está
sustituido, los sustituyentes se eligen entre el grupo
formado por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi,
halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi
25 inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi inferior y
trifluor-metoxi.

Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula
(I), en la que Ar_2 es piridin-3-ilo.

Dentro de este grupo son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que Ar₂ es piridin-3-ilo sustituido por halógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I)
5 es el formado por aquellos, en los que Ar₂ es 1-naftilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos, en los que Ar₂ es benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que Ar₂ es tiofen-3-ilo.

10 Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, en los que Ar₂ es fenilo sustituido por lo menos por un sustituyente elegido entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, benciloxi, hidroxilalquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, fenoxi,
15 fenilo, pirazol-1-ilo y trifluormetoxi.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que Ar₂ es fenilo sustituido en posición meta por acetamido, aminocarbonilo o hidroximetilo.

Son también especialmente preferidos los compuestos de
20 la fórmula (I), en la que Ar₂ es fenilo sustituido en posición orto por trifluormetoxi.

Otro grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) es el formado por aquellos, en los que Ar₂ es fenilo sustituido en posición orto por metoximetilo,
25 benciloxi o fenoxi.

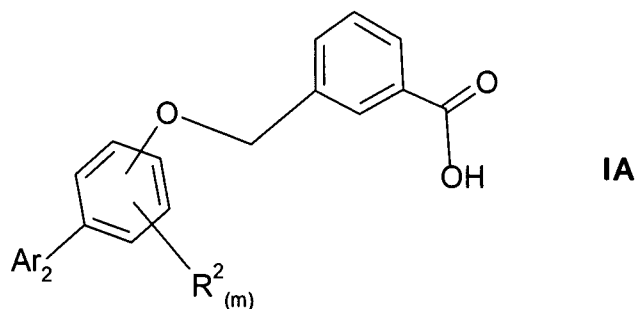
Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I) según la invención, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, tiazolilo y piridilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que p es 0.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención, en la que R^4 es hidrógeno.

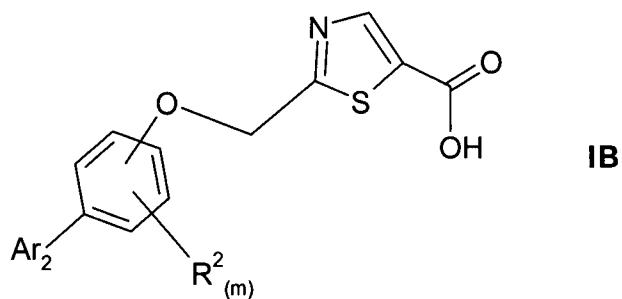
5 Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos, en los que s es 0.

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) es el formado por los que se ajustan a la fórmula



10 en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) es el formado por los que se ajustan a la fórmula

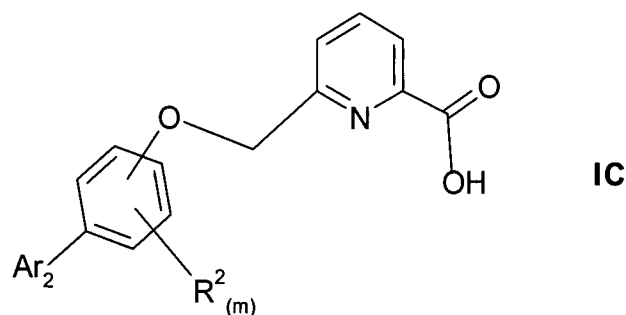


15

1B

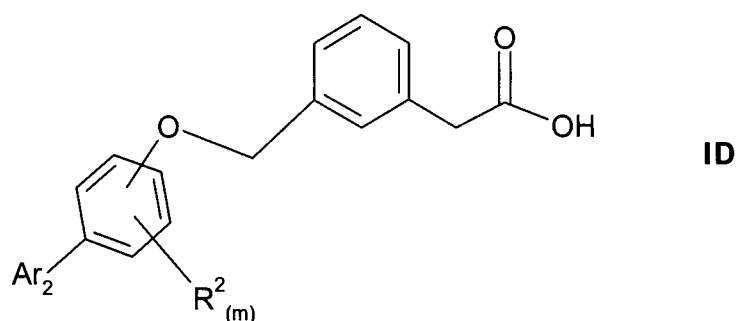
en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) según la invención que se ajustan a la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) es el formado por los que tienen la fórmula



10 en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

- 15 ácido 3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;

- ácido 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
ácido 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenoximetil]-benzoico;
ácido 3-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
ácido 3-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
5 ácido 3-(4-furan-2-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
10 ácido 3-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-pirazol-1-il-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-piridin-3-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-benzoico;
15 ácido 3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 2-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
20 ácido 2-(2'-benciloxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
25 ácido 2-([1,1',3',1'']terfenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- ácido 6-(4-tiofen-2-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;
- ácido [3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;
- 25 ácido [3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

ácido [3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

ácido {3-[4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoximetil]-fenil}-acético;

5 ácido [3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

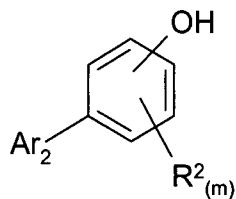
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de
10 enantiómeros ópticamente puros o como racematos. La invención abarca todas estas formas.

Se observará que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de
15 convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I), dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

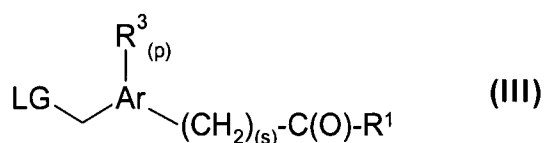


(II)

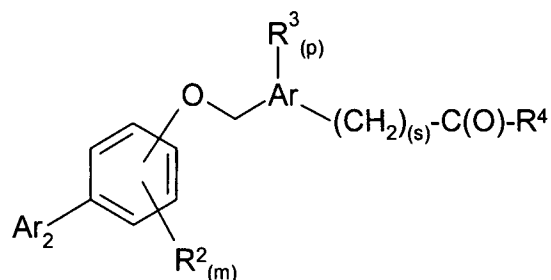
20

en la que Ar₂, R¹, R², m y n tienen los significados definidos anteriormente,

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



en la que Ar, R³, p y s tienen los significados definidos anteriormente, LG significa un grupo saliente del tipo cloro, bromo o yodo y R¹ significa un grupo protector, y a continuación eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



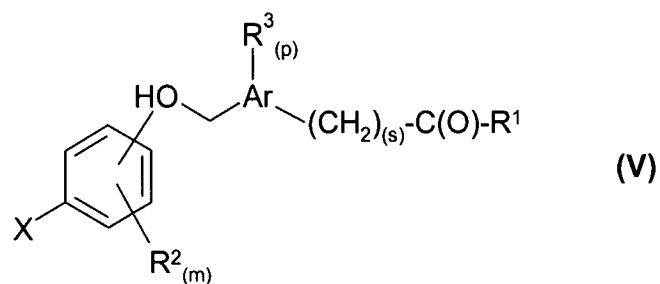
(I)

en la que R⁴ significa hidroxil, y Ar, Ar₂, R², R³, m, n, p y s tienen los significados definidos anteriormente, y opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación eliminar este grupo protector, para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido, o como alternativa,

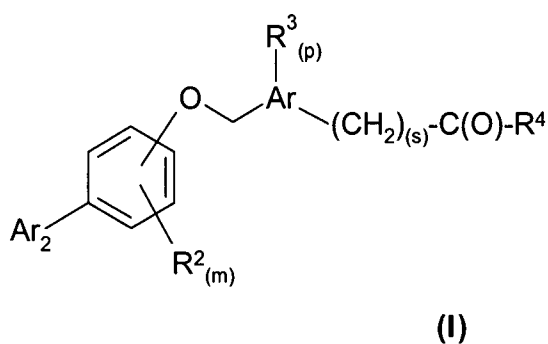
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



en la que Ar₂ tiene el significado definido anteriormente e Y significa B(OH)₂, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio (0), con un compuesto de la fórmula (V)



en la que Ar, R^2 , R^3 , m, p y s tienen los significados definidos anteriormente, X significa un grupo saliente del tipo bromo, yodo o triflato, y R^1 significa un grupo protector, y a continuación eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



en la que R^4 significa hidroxil, y Ar, R^2 , R^3 , m, n, p y s tienen los significados definidos anteriormente, y opcionalmente hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación eliminar este grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R^4 es un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-sintasa. Los compuestos de la presente invención pueden

utilizarse con preferencia para tratar la diabetes de tipo 2 o un trastorno en la tolerancia de la glucosa.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contengan un compuesto ya definido antes y
5 un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden adminis-
10 trarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para
15 infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los
20 compuestos descritos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente
25 compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales

soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias

tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula 1 puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad
5 a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a
10 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso del compuesto, este podrá administrarse en una o en diversas unidades de dosificación diarias, p.ej. de 1 a 4 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo
15 conveniente 1-500 mg, con preferencia 1-100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

20 Métodos generales

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones adecuadas de reacción para los pasos individuales ya son
25 conocidas de los expertos en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales o que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos empleados en la presente invención pueden obtenerse por cualquier procedimiento convencional. Los procesos idóneos de síntesis de estos compuestos se facilitan en los ejemplos. En general, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a una de las vías de síntesis descritas a continuación: desplazamiento nucleófilo o reacción de Suzuki. Las fuentes (suministradores) de los materiales de partida para estas reacciones se describen a continuación.

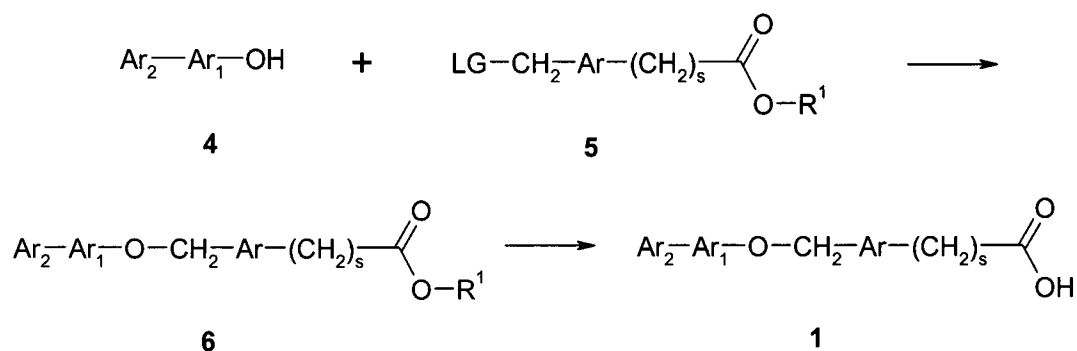
10 Desplazamiento nucleófilo

Tal como se presenta en el esquema 1, los compuestos de la invención pueden obtenerse por desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (LG) de un compuesto de la fórmula 5 por un hidroxibiarilo de la fórmula 4 para formar un compuesto de la fórmula 6 en la que R^1 significa un grupo protector utilizado habitualmente para la protección de un ácido carboxílico. El grupo protector se elimina a continuación, obteniéndose el compuesto de la invención de la fórmula 1.

Los expertos en química orgánica ya conocen muchos grupos protectores R^1 . Por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se enumeran muchos grupos protectores idóneos. Los grupos protectores preferidos son aquellos que son compatibles con las condiciones de reacción aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Son ejemplos de tales grupos protectores los ésteres de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (p.ej. los ésteres de

metilo ($R^1 = CH_3$), etilo ($R^1 = CH_2CH_3$), o tert-butilo ($R^1 = C(CH_3)_3$), o el éster de bencilo ($R^1 = CH_2C_6H_5$).

Esquema 1



5 El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente (LG) del compuesto 5 puede efectuarse por cualquier medio convencional. Por ejemplo, en el caso en el que LG significa el grupo saliente cloro, bromo o yodo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente tratando el compuesto 5
 10 con el compuesto 4 en presencia de una base del tipo hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico) en un disolvente inerte (p.ej. N,N-dimetilformamida) o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato potásico) en un disolvente inerte (p.ej. un disolvente aprótico polar del
 15 tipo N,N-dimetilformamida o una cetona del tipo acetona o metiletilcetona) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 100 °C.

La conversión del compuesto 6, en el que R^1 significa un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un
 20 ácido carboxílico, en el compuesto 1 por eliminación del grupo protector del ácido carboxílico se lleva a cabo aplicando condiciones de reacción que son ya conocidas de los expertos en síntesis orgánica y que se describen en el manual

"Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2^a edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por ejemplo, en el caso, en el que R¹ sea metilo o etilo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente tratando
5 el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico, o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente idóneo, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a
10 una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Otro ejemplo: en el caso en el que R¹ sea un grupo que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido
15 halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcano-carboxílico halogenado, por ejemplo el ácido trifluoracético o similares. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente orgánico
20 inerte (por ejemplo diclorometano) y a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como ejemplo final (no limitante): en el caso en el que R¹ sea un grupo que pueda eliminarse por hidrogenación catalítica, y con la condición adicional de que el resto de
25 la molécula sea estable en tales condiciones, la reacción podrá llevarse a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador de tipo metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un

Tal como se indica en el esquema 2, los compuestos de la invención pueden obtenerse por una secuencia de reacciones que se inicia con un desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (LG) de un compuesto de la fórmula 5 por acción de un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa un grupo que puede actuar como grupo saliente en una reacción de adición catalizada por un metal noble, por ejemplo una reacción de Suzuki o una reacción de Stille, para formar un compuesto de la fórmula 9, en la que R¹ significa un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un ácido carboxílico. El compuesto de la fórmula 9 puede hacerse reaccionar seguidamente con un reactivo organometálico de la fórmula 10 (por ejemplo, un ácido borónico o un reactivo orgánico de estaño) en presencia de un catalizador de tipo metal noble, para obtener un compuesto biarilo de la fórmula 11. Entonces se elimina el grupo protector obteniéndose el compuesto de la invención de la fórmula 1.

[illegible]

Los expertos en síntesis orgánica ya conocen muchos grupos protectores R^1 . Por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se enumeran diversos grupos
5 protectores idóneos. Los grupos protectores idóneos son aquellos que son compatibles con las condiciones de reacción aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Son ejemplos de tales grupos protectores los ésteres de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (p.ej. ésteres de
10 metilo ($R^1 = CH_3$), etilo ($R^1 = CH_2CH_3$), o tert-butilo ($R^1 = C(CH_3)_3$), o el éster de bencilo ($R^1 = CH_2C_6H_5$).

El desplazamiento nucleófilo del grupo saliente LG del compuesto 5 puede efectuarse por cualquier medio convencional. Por ejemplo, en el caso, en el que LG signifique el
15 grupo saliente cloro, bromo o yodo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente tratando el compuesto 5 con el compuesto 7 en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico) en un disolvente inerte (p.ej. N,N-dimetilformamida) o un carbonato
20 de metal alcalino (por ejemplo, carbonato potásico) en un disolvente inerte (p.ej. un disolvente aprótico polar del tipo N,N-dimetilformamida o una cetona, por ejemplo acetona o metiletilcetona) a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C.

25 La reacción de un compuesto de la fórmula 9, en la que X significa un grupo saliente del tipo yodo, bromo o triflato, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y significa un ácido borónico, un éster boronato, trimetil-

estaño o tri-n-butil-estaño, para obtener un compuesto de la fórmula 11 puede efectuarse aplicando las condiciones de una reacción de adición de Suzuki o Stille que son bien conocidas de cualquier experto en la materia. Por ejemplo, la reacción
5 puede llevarse a cabo por ejemplo poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 9, en la que X significa yodo, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y significa $B(OH)_2$, en un disolvente inerte conveniente, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. N,N-dimetilformamida) o un éter (p.ej.
10 dioxano) o agua, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio (0) (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) o un compuesto que pueda reducirse "in situ" para obtener el paladio (0) (por ejemplo, acetato de paladio(II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
15 (II)), en presencia opcional adicional de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-tert-butilfosfina, o como alternativa en presencia de un complejo preformado de paladio (0) con un ligando fosfina, por ejemplo el bis(tri-
20 ciclohexilfosfina)paladio y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino, (p.ej. fosfato potásico o carbonato sódico) a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C y con preferencia entre temperatura ambiente y 50 °C. También
25 es posible emplear en esta reacción un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, como base, pero cualquier experto en la materia comprenderá que esto puede conducir a otras reacciones secundarias, por

ejemplo hidrólisis de cualquier resto hidrolíticamente lábil (por ejemplo, un éster carboxilato) de la molécula y el experimentador sabrá si este efecto es deseable o molesto para sus fines. Por consiguiente, la elección de la base 5 dependerá de si se desea o no evitar la reacción de hidrólisis. En caso afirmativo, el hidróxido de metal alcalino no deberá elegirse como base, recurriéndose en su lugar a otras bases que se han descrito anteriormente.

La conversión del compuesto 11, en el que R^1 significa 10 un grupo protector utilizado habitualmente para proteger un ácido carboxílico, en el compuesto 1 por eliminación del grupo protector del ácido carboxílico se lleva a cabo aplicando condiciones de reacción bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, muchos de los cuales se han descrito 15 en el manual "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por ejemplo, en el caso, en que R^1 sea metilo o etilo, la reacción puede efectuarse de modo conveniente tratando el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal 20 alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente idóneo, por ejemplo una mezcla de tetrahydrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, con 25 preferencia a temperatura ambiente. Otro ejemplo: en el caso, en que R^1 sea un grupo que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido

halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcano-carboxílico halogenado, del tipo ácido trifluoracético o similares. La reacción se lleva a cabo de modo
5 conveniente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo diclorometano) y a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como ejemplo final (no limitante), en el caso, en que R^1 sea un grupo que puede eliminarse por hidrogenación catalítica y
10 con la condición adicional de que la molécula sea estable en dichas condiciones, la reacción podrá llevarse a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol del tipo etanol),
15 a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

En función de las condiciones de reacción y del sustrato empleado, algunas veces es posible obtener directamente el ácido carboxílico de la fórmula 1 por una reacción de Suzuki de un compuesto de la fórmula 9, en la que X
20 significa un grupo saliente del tipo yodo, bromo o triflato, con un ácido borónico de la fórmula 10, en la que Y significa $B(OH)_2$, sin un paso separado para la hidrólisis. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 9, en la que X significa yoduro puede tratarse con un ácido borónico de la fórmula 10, en la
25 que Y significa $B(OH)_2$, en presencia de un complejo de paladio(0) con una trialquilfosfina (por ejemplo bis(triciclohexilfosfina)paladio), en presencia de carbonato potásico en un disolvente acuoso, por ejemplo una mezcla de agua y

dioxano, a temperatura elevada, por ejemplo a 170 °C. La reacción se lleva a cabo en un tubo sellado y el calentamiento se efectúa de modo conveniente por irradiación en un microondas. Como alternativa pueden emplearse las condiciones de reacción ya conocidas por la bibliografía técnica. Los ejemplos de tales condiciones se encontrarán en el material suplementario del artículo de W. Jiang y col., J. Med. Chem. 46, 441-444, 2003 y también en S.C. Tucker y col., Tetrahedron 57, 2545-2554, 2001.

10 Materiales de partida: compuestos de la fórmula 4

Muchos compuestos de la fórmula 4 son compuestos conocidos y que pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos ya descritos en la bibliografía técnica. En la tabla se recogen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
2-(3-amino-4-hidroxifenil)-tiofeno	M. A. Al'perovich y col., Zhurnal Obshchei Khimii <u>34</u> , 645-50, 1964 CAN 60:83351
4-(2-bromo-tiofen-3-il)-fenol	A. Cravino y col., J. Phys. Chem. B <u>106</u> , 70-76, 2002
2-cloro-5-(4-cloro-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)-4-fluor-fenol	H. Ohyama y col., US 4752326
4-cloro-2-(3-etil-5-metil-1(2)H-pirazol-4-il)-fenol	K. Takagi y col., Chem. Pharm. Bull. <u>23</u> , 2427-31, 1975
4-(5-cloro-3-metil-pirazol-1-il)-fenol	A. Michaelis y col., Chem. Ber. <u>33</u> , 2595-2607, 1900

Nombre	Referencia
2-(4-cloro-piridin-3-il)-fenol	W. S. Yue y col., Org. Lett. <u>4</u> , 2201 - 2204, 2002
4-(5-cloro-tiofen-2-il)-fenol	S. Gronowitz y col., Acta Pharm. Suec. <u>11</u> , 211-224, 1974
4-(5-cloro-tiofen-3-il)-fenol	S. Gronowitz y col., Acta Pharm. Suec. <u>11</u> , 211-224, 1974
2-(3,5-dietil-isoxazol-4-il)-fenol	R. Royer y col., Bull. Soc. Chim. France 1746-1752, 1963
3,5-dimetoxi-2-(2-metil-naftalen-1-il)-fenol	G. Bringmann y col., J. Org. Chem. <u>67</u> , 5595-5610, 2002
3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenol	D. J. Alsop, US 3929828
5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-fenol	F. Langer y col., Monatsh. Chem. 88, 298-306, 1957
2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-metil-fenol	E. Bonfand y col., Synlett. 475-478, 2000
3,5-dimetil-2-(2-metil-naftalen-1-il)-fenol	G. Bringmann y col., Tetrahedron: Asymmetry <u>10</u> , 3025-3032, 1999
4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenol	L. Claisen y col., Liebigs Ann. Chem. <u>278</u> , 295, 1894
2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenol	G. Fukata y col., Heterocycles <u>19</u> , 1487-1495, 1982

Nombre	Referencia
2-(3-etil-isoxazol-4-il)-fenol	R. Royer y col., Bull. Soc. Chim. France 1746-1752, 1963
2-(5-etil-isoxazol-4-il)-fenol	R. Royer y col., Bull. Soc. Chim. France 1746-1752, 1963
2-(5-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenol	M. Hubert-Habart y col., Bull. Soc. Chim. France 1587-1598, 1966
2-(5-etil-3-metil-isoxazol-4-il)-fenol	M. Hubert-Habart y col., Bull. Soc. Chim. France 1587-1598, 1966
2-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-il)-fenol	R. Royer y col., Bull. Soc. Chim. France 1746-1752, 1963
2-(3-etil-5-fenil-isoxazol-4-il)-fenol	R. Royer y col., Bull. Soc. Chim. France 1963, 1746-1752
4-(5-etil-tiofen-2-il)-fenol	N. L. Campbell y col., J. Mater. Chem. <u>12</u> , 2706-2721, 2002
4-(5-fluor-tiofen-2-il)-fenol	S. Gronowitz y col., Acta Pharm. Suec. <u>11</u> , 211-224, 1974
3-fluor-5-(tiofen-2-il)-fenol	R. Friesen y col., solicitud de patente canadiense CA 2169231
2-furan-2-il-4-hidroxibenzonitrilo	Y. Yamamoto y col., Synthesis 949-953, 1996
4-furan-2-il-fenol	F. D. King y col., Synthesis 40-42, 1976
1-(2'-hidroxi-4',6'-dimetilfenil)-2-metilnaftaleno	G. Bringmann y col., Chem. Europ. J. <u>5</u> , 3029-3038, 1999
4-hidroxi-2-(2-furanil)-benzonitrilo	Y. Yamamoto y col., Synthesis 949-953, 1996

Nombre	Referencia
4'-hidroxi-4,5-metil-enodioxi-2-bifenilmetanol,	T. Ikeda y col., J. Chem. Soc. 4749-4761, 1956
3-(4-hidroxi-2-nitro-fenil)piridina	H. Shigyo y col., Chem. Pharm. Bull. <u>41</u> , 1573-1582, 1993
alcohol 2-(4'-hidroxi-fenil)bencílico	C.-G.Huang y col., J. Org. Chem. <u>56</u> , 4846-4853, 1991
4-p-hidroxifenil-3,5-dimetilpirazol	C. Foces-Foces y col., J. Chem. Crystallogr. <u>26</u> , 127-132, 1996
4-(4-hidroxifenil)pirazol	J. Elguero y col., Synthesis 563-566, 1997
4-hidroxi-2-(2-tienil)-benzonitrilo	Y. Yamamoto y col., Synthesis 949-953, 1996
5-(3-yodo-tiofen-2-il)-2-metoxi-fenol	B. L. Flynn y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. <u>11</u> , 2341-2344, 2001
2'-metoximetil-bifenil-4-ol	Y. Shi y col., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1217-1218, 1995
4-(3',4'-metilenodioxifenil)fenol	L. Balazs y col., Tetrahedron Lett. <u>41</u> , 7583-7587, 2000
4-(3',4'-metilenodioxifenil)3-trifluorometil-fenol	T. Hiyama y col., Synlett 53-4, 1990
3-(5-metil-furan-2-il)-fenol	M. A. Tobias, J. Org. Chem. <u>35</u> , 267-269, 1970
3-(5-metil-furan-2-il)-fenol	M. A. Tobias, J. Org. Chem. <u>35</u> , 267-269, 1970

Nombre	Referencia
2-metil-5-(p-hidroxi-fenil)furano	A. F. Oleinik y col., Khim.-Farm. Zh. <u>18</u> , 697-699, 1984 CAN 101:230269
3-metil-2-(naftalen-1-il)-fenol	E. Bonfand y col., Synlett. 475-478, 2000
4-(4-metil-6-propil-piridin-3-il)-fenol	J. M. Gourley y col., J. Chem. Soc. D 709-710, 1969
2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenol	G. Fukata y col., Heterocycles <u>19</u> , 1487-1495, 1982
3-(3-metil-pirazol-1-il)-fenol	Geigy, solicitud de patente francesa FR 1320597, 1963; Chem. Abstr. CAN 60:17449
4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-fenol	J. C. Antilla y col., J. Org. Chem. <u>69</u> , 5578-5587, 2004
2-(5-metil-piridin-3-il)-fenol	R. A. Abramovitch y col., J. Am. Chem. Soc. <u>96</u> , 5265-5267, 1974
2-(6-metil-piridin-3-il)-fenol	R. A. Abramovitch y col., J. Am. Chem. Soc. <u>96</u> , 5265-5267, 1974
2-(2-metil-piridin-3-il)-fenol	R. A. Abramovitch y col., J. Am. Chem. Soc. <u>96</u> , 5265-5267, 1974
4-metil-2-(3-piridil)-fenol	G. Petrillo y col., Tetrahedron <u>46</u> , 7977-7990, 1990
4-(5-metil-tiofen-2-il)-fenol	N. L. Campbell y col., J. Mater. Chem. <u>12</u> , 2706-2721, 2002
4-(naftalen-1-il)-fenol	J. Jacques y col., Bull. Soc. Chim. France 128-144, 1966

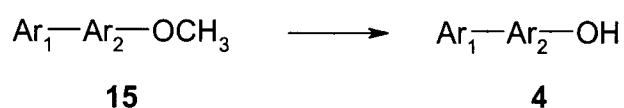
Nombre	Referencia
3-(naftalen-1-il)- fenol	D. Nasipuri y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1451-1456, 1973
2-(naftalen-1-il)- fenol	M. Orchin, J. Am. Chem. Soc. <u>70</u> , 495-497, 1948
2-(5-fenil-isoxazol-4- il)-fenol	M. Martynoff, Bull. Soc. Chim. France 1056-1060, 1952
4-(5-propil-tiofen-2- il)-fenol	N. L. Campbell y col., J. Mater. Chem. <u>12</u> , 2706-2721, 2002
2-pirazol-1-il-fenol	G. Fukata y col., Heterocycles 1982, 19, 1487-1495
4-pirazol-1-il-fenol	H. Jones y col., J. Med. Chem. <u>21</u> , 1100-1104, 1978
2-piridin-3-il-fenol	R. A. Abramovitch y col., J. Am. Chem. Soc. <u>96</u> , 5265-5267, 1974
4-piridin-3-il-fenol	R. A. Johnson y col., J. Med. Chem. <u>29</u> , 1461-1468, 1986
3-(piridin-3-il)-fenol	V. Prelog y col., Helv. Chim. Acta <u>30</u> , 675-89, 1947
4-tiofen-2-il-fenol	L. J. Baldwin y col., J. Hetero- cycl. Chem. <u>22</u> , 1667-1669, 1985
4-tiofen-3-il-fenol	L. J. Baldwin y col., J. Hetero- cycl. Chem. <u>22</u> , 1667-1669, 1985
3-tiofen-3-il-fenol	L. J. Baldwin y col., J. Hetero- cycl. Chem. <u>22</u> , 1667-1669, 1985
3-(tiofen-2-il)-fenol	V. Prelog y col., Helv. Chim. Acta <u>30</u> , 675-89, 1947

Además, algunos compuestos de la fórmula 4 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Suministrador
amida del ácido 4'-hidroxi-bifenil-3-carboxílico	Ambinter SARL, París, Francia
4-(5-cloro-tiofen-2-il)-fenol	Specs and Biospecs, Rijswijk, Holanda
2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenol	ChemDiv, Inc., San Diego, CA
4-(5-metil-furan-2-il)-fenol	ChemDiv, Inc., San Diego, CA
1-fenil-1H-5-(5'-cloro-2'-hidroxi-4'-metilfenil)pirazol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-fenol	ChemDiv, Inc. San Diego, CA

Los compuestos de la fórmula 4 que no se conocen por la bibliografía técnica pueden obtenerse por reacciones de por sí conocidas. Por ejemplo, pueden obtenerse de modo conveniente aplicando el esquema 3.

Esquema 3



La reacción de un compuesto de la fórmula 15 para obtener un compuesto de la fórmula 4 puede realizarse por diversos métodos diferentes, que son bien conocidos en el

ámbito de la síntesis orgánica. En el manual "Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991) se describen varios métodos de este tipo. Cualquier experto en la material
5 comprenderá que estas vías de síntesis de los compuestos de la fórmula 4 es el más indicado para el caso, en el que los sustituyentes del compuesto de la fórmula 4 sean estables en las condiciones aplicadas para convertir el compuesto de la fórmula 15 en el compuesto de la fórmula 4, y especialmente
10 en el caso, en el que el compuesto de la fórmula 4 no lleve ningún sustituyente alcoxi inferior.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 15 puede tratarse con yoduro de trimetilsililo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (por ejemplo,
15 cloroformo), a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, de modo conveniente a 60 °C. El yoduro de trimetilsililo puede añadirse como reactivo o puede prepararse "in situ" a partir del cloruro de trimetilsililo y un yoduro inorgánico, por ejemplo el yoduro
20 potásico.

Otro ejemplo: el compuesto de la fórmula 15 puede tratarse con tribromuro de boro en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloruro de metileno) a temperatura baja (por ejemplo -78 °C) para
25 obtener el compuesto de la fórmula 4. Ejemplos de conversión de un compuesto de la fórmula 15 en un compuesto de la fórmula 4 aplicando este proceso pueden encontrarse por ejemplo en L. I. Kruse y col., J. Med. Chem. 30, 486-494,

1987; en D. J. Cram y col., J. Am. Chem. Soc. 107, 3645-3657, 1985; en A. Kende y col., J. Am. Chem. Soc. 110, 2210-2218, 1988 y en A. G. Myers y col., J. Am. Chem. Soc. 119, 6072-6094, 1997.

5 Como ejemplo adicional, el compuesto de la fórmula 15 puede tratarse con un tiolato de alquilo inferior (por ejemplo, etanotiolato sódico) en N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100 °C y 153 °C, para obtener el compuesto de la fórmula 4. Las condiciones apropiadas para esta
10 reacción pueden encontrarse en G. I. Feutrill y col., Tetrahedron Lett. 11, 1327, 1970 y también en J. A. Dodge y col., J. Org. Chem. 60, 739-741, 1995.

Otro ejemplo más: el compuesto de la fórmula 15 puede tratarse con clorhidrato de piridina a temperatura elevada
15 (por ejemplo, entre 160 °C y 220 °C) para obtener el compuesto de la fórmula 4. Los ejemplos de la conversión de un compuesto de la fórmula 15 en un compuesto de la fórmula 4 aplicando este procedimiento pueden encontrarse en L. J. Baldwin y col., J. Heterocycl. Chem. 22, 1667-1669, 1985; en
20 S. Gautier y col., Tetrahedron 56, 703-709, 2000; en J. Gilbert y col., J. Med. Chem. 26, 693-699, 1983; en M. Konno y col. Synlett 1472-1474, 1997 y en P. C. Astles y col., J. Med. Chem. 41, 2732-2744, 1998.

Varios compuestos de la fórmula 15 son productos
25 comerciales y algunos de estos se recogen en la siguiente tabla. Otros compuestos de la fórmula 15 son conocidos por la bibliografía técnica o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la química. En concreto, los compuestos de la

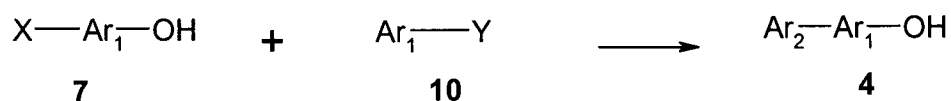
fórmula 15 pueden obtenerse por reacciones de Stille o Suzuki similares a las descritas a continuación para la síntesis de los compuestos de la fórmula 4 (ver esquema 4), excepto que se emplea un anisol en lugar del compuesto fenólico de la
5 fórmula 7.

Nombre	Suministrador
3-(3-bromo-4-metoxifenil)pi- ridina	Synchem Inc., Des Plaines, IL
3-(3,5-dimetil-4-metoxife- nil)tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(3-fluor-4-metoxifenil)- tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(5-fluor-2-metoxifenil)- tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(2-metoxi-5-metilfenil)-4- metiltiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(4-metoxi-3-metilfenil)-4- metiltiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(2-metoxi-5-metilfenil)- tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(4-metoxi-2-metilfenil)- tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(4-metoxi-3-metilfenil)- tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
4-(2-metoxifenil)-3-metil-1H- pirazol	Maybridge plc, Tintagel, UK
4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H- pirazol	Peakdale Molecular, High Peak, UK

Nombre	Suministrador
3-(3-metoxifenil)-4-metiltiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
4-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-pirazol	Peakdale Molecular, High Peak, UK
4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol	Peakdale Molecular, High Peak, UK
2-(4-metoxifenil)tiofeno	Fluorchem Ltd., Old Glossop, UK
3-(2-metoxifenil)tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(3-metoxifenil)tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE
3-(4-metoxifenil)tiofeno	Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE

Una estrategia alternativa para la síntesis de los compuestos de la fórmula 4 se presenta en el esquema 4.

Esquema 4



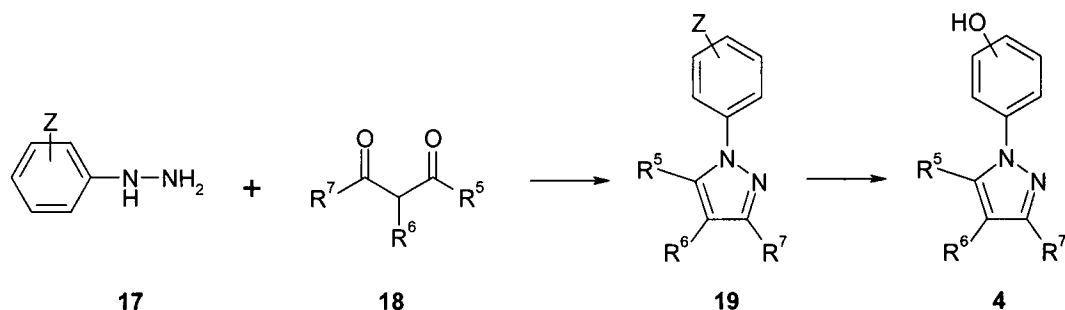
5 La reacción de un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa un grupo saliente del tipo yodo, bromo, cloro o triflato, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y significa ácido borónico, éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, para obtener un compuesto de la fórmula 10 4, puede efectuarse aplicando las condiciones de adición de las reacciones de Suzuki o Stille que son bien conocidas de

los técnicos en síntesis orgánica. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa yodo, con un compuesto de la fórmula 10, en la que Y
5 significa $B(OH)_2$, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. N,N-dimetilformamida) o un éter (p.ej. dioxano) o agua, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio(0) (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) o un
10 compuesto que pueda reducirse "in situ" para obtener paladio(0) (por ejemplo, acetato de paladio(II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), en presencia opcional adicional de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-tert-
15 butilfosfina, y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino (p.ej. fosfato potásico o carbonato sódico), a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, y con preferencia entre temperatura ambiente y 50 °C. Como ejemplos
20 adicionales, la reacción puede efectuarse con arreglo a las condiciones de H. Sakurai y col., J. Org. Chem. 67, 2721, 2002 o la reacción puede llevarse a cabo en condiciones de fase sólida de J. D. Revell y A. Ganesan, Org. Lett. 4, 3071, 2002.

25 En el caso, en que Ar_2 sea pirazol-1-ilo, los compuestos de la fórmula 4 pueden obtenerse con arreglo al esquema 5, en el que Z es un grupo que puede convertirse en un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos Z idóneos resultarán evi-

dentes para cualquier experto en síntesis orgánica e incluyen el metoxi, nitro y metanosulfoniloxi.

Esquema 5



5 El compuesto de la fórmula 17 se trata con una dicetona de la fórmula 18 en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol (p.ej. etanol), a la temperatura de reflujo, obteniéndose un pirazol de la fórmula 19 y entonces se convierte el grupo Z en el grupo hidroxilo obteniéndose el compuesto de la fórmula 4. En el caso, en que Z sea metoxi, la reacción se lleva a cabo de modo conveniente utilizando condiciones de reacción similares a las descritas en relación con el esquema 3. En el caso, en que Z sea nitro, la transformación se efectúa en dos pasos: hidrogenación para obtener la anilina y posterior reacción de diazotización para obtener el fenol. 10 Las condiciones apropiadas para esta transformación pueden encontrarse en A. Michaelis y col., Chem. Ber. 33, 2595-2607, 1900. En el caso, en que R sea metanosulfoniloxi, la transformación del grupo Z en un grupo hidroxilo se efectúa por una 15 reacción de hidrólisis, en la que el compuesto de la fórmula 19 se trata con una base acuosa, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido sódico), en la presencia opcional adicional de un co-disolvente para asegurar que la 20

mezcla reaccionante se halla en solución. Los ejemplos de co-disolventes idóneos son etanol y dioxano. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente entre 50 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes. Las 5 condiciones apropiadas para esta reacción se encontrarán en H. Ohyama y col., US 4752326.

Materiales de partida: compuestos de la fórmula 5

Muchos compuestos de la fórmula 5, en la que R¹ significa un grupo protector utilizado habitualmente para 10 proteger un ácido carboxílico, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimiento de la bibliografía técnica. En la tabla se recogen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
2-bromometil-benzoato de tert-butilo	T. Ziegler y col., Tetrahedron Lett. <u>42</u> , 569-572, 2001
3-bromometil-benzoato de tert-butilo	W. Danho y col., US 5,508,437
2-bromometil-benzoato de metilo	V. Dvornikovs y col., J. Org. Chem. <u>67</u> , 2160-2167, 2002
3-bromometil-benzoato de metilo	V. Dvornikovs y col., J. Org. Chem. <u>67</u> , 2160-2167, 2002
5-bromometil-2-furano-carboxilato de etilo	S. Tsuboi y col., Bull. Chem. Soc. Japan <u>60</u> , 1807-1812, 1987
5-bromometil-2-furano-carboxilato de metilo	J. Wityak y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. <u>5</u> , 2097-2100, 1995
6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo	D. I. C. Scopes y col., J. Med. Chem. <u>35</u> , 490-501, 1992

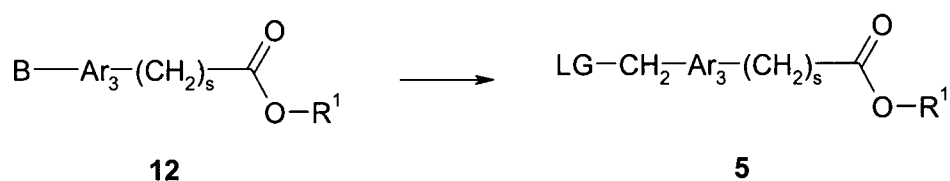
Nombre	Referencia
2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo	E. A. Hallinan y col., Bioorg. Med. Chem. <u>9</u> , 1-6, 2001
5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo	M. L. Curtin y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 74-95
3-clorometil-benzoato de bencilo	D.-W. Chen y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. <u>1</u> , 2796-2803, 2001
2-clorometil-benzoato de etilo	F. Gadiant y col., Helv. Chim. Acta <u>45</u> , 1860-1870, 1962
3-clorometil-benzoato de metilo	T. Matsukawa y col., Yakugaku Zasshi <u>70</u> , 535-537, 1950. Chem. Abs. 45:36092 (1951)
5-clorometil-2-furano-carboxilato de n-butilo	J. G. M. Bremner y col., US 2,450,108
5-clorometil-2-furano-carboxilato de etilo	T. K. Chakraborty y col., Tetrahedron Lett. <u>43</u> , 1317-1320, 2002
6-clorometil-piridina-2-carboxilato de etilo	R. Fornasier y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. <u>2</u> , 233-238, 1986
5-clorometil-tiofeno-2-carboxilato de metilo	V. Kozmik y col., Collect. Czech. Chem. Commun. <u>57</u> , 1483-1486, 1992
3-yodometil-benzoato de metilo	R. C. Fuson y col., J. Am. Chem. Soc. <u>62</u> , 1180-1183, 1940
5-yodometil-2-furano-carboxilato de alilo	P. D. Greenspan y col., J. Med. Chem. <u>44</u> , 4524-4534, 2001
5-metanosulfoniloximetil-furano-2-carboxilato de etilo	J. B. Summers, Jr. y col., US 5,486,525

Además, algunos compuestos de la fórmula 5 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombres	Suministrador
6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo	ChemPacific, Baltimore, MD
5-clorometil-2-furano-carboxilato de etilo	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
5-clorometil-2-furano-carboxilato de metilo	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-bromometil-benzoato de etilo	Pfaltz & Bauer, Inc., Waterbury, CT
2-bromometil-benzoato de metilo	ChemPacific, Baltimore, MD
3-bromometil-benzoato de metilo	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK

Los compuestos de la fórmula 5 que no son conocidos por la bibliografía técnica, ni son productos comerciales, pueden obtenerse de modo conveniente por reacciones que son bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica y estas reacciones puede representarse genéricamente en el esquema 6.

Esquema 6



A continuación se describen tres ejemplos de reacciones representadas en el 6. Cualquier experto en síntesis orgánica

comprenderá fácilmente que no se puede recurrir a una reacción cualquiera para obtener los compuestos de la fórmula 5, pero las reacciones apropiadas para obtener los compuestos concretos de la fórmula 5 resultarán obvias para cualquier químico orgánico.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique cloro, puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique hidrógeno, por una reacción de sustitución electrofílica aromática tratando el compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique hidrógeno, con formaldehído y cloruro de hidrógeno, en presencia de un catalizador del tipo ácido de Lewis, con preferencia el cloruro de cinc, en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo, un alcano halogenado (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similares), a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia en torno a 35 °C. Esta reacción se limita obviamente a aquellos casos, en los que el compuesto de la fórmula 12 es susceptible de una sustitución electrofílica aromática en el punto de unión deseado, y además a los casos, en los que el compuesto de la fórmula 5 sea estable en presencia de ácidos inorgánicos y de ácidos de Lewis. Los ejemplos de compuestos de la fórmula 5 que cumplen estos criterios ya son conocidos de los químicos expertos en síntesis orgánica. Un ejemplo de una reacción de este tipo se encontrará en O. Moldenhauer y col., Justus Liebigs Ann. Chem. 580, 176, 1953.

Los compuestos de la fórmula 5, en la que LG significa bromo, pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B significa CH_3 , con N-bromosuccinimida o 3,3-dimetil-N,N'-dibromohidantoína en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo, en la presencia opcional adicional de un catalizador, por ejemplo azobis(isobutironitrilo) o peróxido de benzoílo, a una temperatura idónea, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente, y en la presencia opcional adicional de un foco luminoso; o tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique CH_3 , con bromo en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano halogenado (p.ej. cloroformo), con irradiación de una luz incandescente.

Los compuestos de la fórmula 5, en la que LG significa cloro, pueden obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique CH_3 , con N-clorosuccinimida o cloruro de sulfurilo en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) o acetonitrilo, en la presencia opcional adicional de un catalizador, ejemplo azobis(isobutironitrilo) o peróxido de benzoílo a una temperatura adecuada, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente, y en la presencia opcional adicional de un foco luminoso; o tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique CH_3 , con cloro en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de agua y un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno) o un alcano

halogenado (p.ej. cloroformo o tetracloruro de carbono) con la irradiación de una luz incandescente.

Un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique bromo, puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 5 12, en la que B signifique CH_2OH , con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trifenilfosfina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono), a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición 10 del disolvente, de como conveniente a 0°C . Un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique cloro puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique CH_2OH , con cloruro de tionilo o una mezcla de N-clorosuccinimida y trifenil-fosfina en un disolvente inerte, 15 por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloruro de metileno o tetracloruro de carbono), a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, de modo conveniente a 0°C . Un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique OSO_2E , en la que E signifique alquilo inferior o arilo, puede 20 obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 12, en la que B signifique CH_2OH , con un cloruro de sulfonilo ESO_2Cl (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo), en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), en un 25 disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno), a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, con preferencia a 0°C . Un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique yodo, puede obte-

nerse tratando un compuesto de la fórmula 5, en la que LG signifique cloro, bromo o OSO_2E , en la que E signifique alquilo inferior o arilo, con un yoduro de metal alcalino (p.ej. yoduro sódico), en un disolvente inerte, por ejemplo una cetona (p.ej. acetona o metiletilcetona), a una temperatura entre 50 °C y 80 °C, de modo conveniente en el punto de ebullición del disolvente.

Materiales de partida: compuestos de la fórmula 7

Muchos compuestos de la fórmula 7, en la que X significa un grupo saliente del tipo cloro, yodo, bromo o triflato, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla se recogen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
3-bromo-4-cloro-fenol	Liedholm, B., Acta Chem. Scand Series B, B38, 877-894, 1984
4-bromo-2-cloro-fenol	Jaeger, R. y col., US 4,223,166
6-bromo-5-cloro-piridin-3-ol	Koch, V. y col., Synthesis 499-501, 1990
4-bromo-2,6-diclorofenol	Malm, J. y col., WO 02/62780
5-bromo-2-hidroxi-benceno-sulfonamida	Meyer, W. y col., US 4,479,821
4-bromo-3-nitro-fenol	Lavoie, E. J. y col., US 6,486,167
3-bromo-4-metil-fenol	Jacquesy, J. C., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 110-111, 1980
5-bromo-2-nitro-fenol	Makosza, M. y col., J. Org. Chem. 63, 4199-4208, 1998

Nombre	Referencia
3-bromo-fenol	Matarasso-Tchiroukhine, E., Ann. Chim. (París) <u>3</u> , 405-459, 1958. Chem. Abs. 53:34694
2-tert-butil-4-yodofenol	Tashiro, M. y col., J. Org. Chem. <u>42</u> , 835-838, 1977
3,5-dimetil-4-yodofenol	Lu, Y. y col., Synthesis 1639-1644, 2001
3-yodo-fenol	Noelting y Stricker, Chem. Ber. <u>20</u> , 3019, 1887
5-bromo-2-hidroxi-tiazol-4-carboxilato de etilo	Serra, G. y col., Heterocycles <u>41</u> , 2701-2712, 1995
5-bromo-3-hidroxi-tiofeno-2-carbonitrilo	Binder, D. y col., Arch. Pharm. (Weinheim) <u>321</u> , 391-395, 1988
6-bromo-piridin-2-ol	Wibaut, J. P. y col., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas <u>59</u> , 202-206, 1940
6-bromo-piridin-3-ol	den Hertog, H. J. y col., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas <u>69</u> , 1281-1288, 1950
2-cloro-4,6-dimetil-pirimidinol	Hurst, D. T., Heterocycles <u>22</u> , 79-84, 1984
2-cloro-4-metoxi-6-metil-pirimidin-5-ol	Dohmori, R. y col., Chem. Pharm. Bull. <u>18</u> , 1908-1914, 1970
2-cloro-pirimidin-5-ol	Hurst, D. T. y col., J. Chem. Soc. 7116-7119, 1965
6-yodo-piridin-3-ol	Edgar, K. J. y col., J. Org. Chem. <u>55</u> , 5287-5291, 1990

Además, muchos compuestos de la fórmula 7 son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Suministrador
4-bromo-2-cloro-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
4-bromo-2-cloro-6-metil-fenol	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
5-bromo-2,3-difluor-fenol	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-bromo-3,5-dimetil-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
5-bromo-2-hidroxi-benzamida	SALOR, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
5-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo	Oakwood Products, West Columbia, SC
5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina	Oakwood Products, West Columbia, SC
3-bromo-5-hidroxi-piridina	Specs and Biospecs, Rijswijk, Holanda
4-bromo-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-cloro-3-fluor-5-hidroxi-piridina	Asymchem International, Inc., Durham, NC
5-cloro-2-hidroxi-4,6-dimetil-nicotinonitrilo	Maybridge plc, Tintagel, UK
2-cloro-5-hidroxi-piridina	Asymchem International, Inc., Durham, NC

Nombre	Suministrador
2-hidroxí-5-bromo-pirí- midina	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
4-yodo-2-metil-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
3-yodo-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
4-yodo-fenol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Los compuestos de la fórmula 7, que no sean conocidos por la bibliografía técnica ni sean productos comerciales, pueden obtenerse de modo conveniente por reacciones que son bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, tal como se
5 presentan en el esquema 7.

Esquema 7



Un compuesto de la fórmula 7 puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula 13, en la que G y X signifiquen
10 el mismo sustituyente elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y signifique metilo, aplicando reacciones que son bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica. Diversos métodos de este tipo se han descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley
15 & Sons, N.Y. 1991). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 7 puede obtenerse tratando con yoduro de trimetilsililo un compuesto de la fórmula 13, en la que G y X signifiquen el mismo

sustituyente, elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y signifique metilo. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloroformo) o acetonitrilo, a una temperatura entre
5 temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con preferencia a 50 °C. Como alternativa se puede obtener un compuesto de la fórmula 7 calentando a reflujo un compuesto de la fórmula 13, en la que G y X signifiquen el mismo sustituyente, elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y
10 signifique metilo, con bromuro de hidrógeno en ácido acético o agua. Como tercera alternativa se puede obtener un compuesto de la fórmula 7 tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G y X signifiquen el mismo sustituyente, elegido entre cloro, bromo e yodo, e Y signifique metilo, con
15 tribromuro de boro en un disolvente inerte, por ejemplo un alcano halogenado (p.ej. cloroformo o cloruro de metileno) a una temperatura entre 0 °C y 40 °C, de modo conveniente a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula 7, en la que X signifique
20 cloro y el punto de unión de X es la posición para con respecto al grupo hidroxilo, puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G signifique hidrógeno e Y signifique hidrógeno, con cloruro de sulfurilo en un disolvente inerte, por ejemplo éter o un hidrocarburo
25 halogenado (p.ej. cloroformo), a una temperatura entre 0 °C y 35 °C, con preferencia a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula 7, en la que X significa bromo y el punto de unión de X sea la posición para con respecto al grupo hidroxilo

puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G signifique hidrógeno e Y signifique hidrógeno, con bromo en un disolvente inerte por ejemplo agua, o tetracloruro de carbono, o ácido acético, a una temperatura entre 0
5 °C y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como alternativa puede obtenerse el mismo compuesto 7, en el que X significa bromo y el punto de unión de X es la posición para con respecto al grupo hidroxilo, tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G signifique hidrógeno
10 e Y signifique hidrógeno, con una sal tribromuro (p.ej. tribromuro de tetrabutilamonio o tribromuro de benciltrimetilamonio) en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno o cloroformo) a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con
15 preferencia a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula 7, en la que X signifique yodo y el punto de unión de X sea la posición para con respecto al grupo hidroxilo, puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G significa hidrógeno e Y significa hidrógeno, con yodo, o
20 monocloruro de yodo, en un disolvente inerte, por ejemplo agua, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido sódico) o un carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato sódico), a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con
25 preferencia a temperatura ambiente. El mismo compuesto de la fórmula 7, en la que X significa yodo y el punto de unión de X es la posición para con respecto al grupo hidroxilo, puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 13, en la que G

significa hidrógeno e Y significa hidrógeno, con yoduro
sódico e hipoclorito sódico en un disolvente inerte, por
ejemplo una mezcla de agua y un alcohol (p.ej. metanol), a
una temperatura próxima a 0 °C. Esta última reacción y varias
5 alternativas se describen en K. J. Edgar y S. N. Falling, J.
Org. Chem. 55, 5287-5291, 1990.

Un compuesto de la fórmula 7, en la que X signifique
cloro, bromo o yodo, puede obtenerse tratando un compuesto de
la fórmula 13, en la que G signifique NH₂ e Y signifique
10 hidrógeno, aplicando una reacción de Sandmeyer, que es bien
conocida en el ámbito de la síntesis orgánica. Los detalles
de esta reacción pueden encontrarse en H. H. Hodgson, Chem.
Rev. 40, 251-277, 1947 y también en D. C. Nonhebel, Copper-
catalyzed Single-electron Oxidations and Reductions, Special
15 Publication-Chemical Society (Londres) 24, 409-437, 1970,
ISSN: 0577-618X. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 13,
en la que G signifique NH₂ e Y signifique hidrógeno, puede
convertirse en un producto intermedio diazonio de la fórmula
13, en la que G signifique N₂⁺ e Y signifique hidrógeno, por
20 tratamiento con nitrito sódico en presencia de un ácido
inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico)
en agua, a una temperatura entre -10 °C y 10 °C, con prefe-
rencia a 0 °C. Sin aislamiento puede convertirse seguidamente
este producto intermedio diazonio en un compuesto de la
25 fórmula 7, en la que X signifique cloro, por tratamiento con
cloruro de cobre(I), en un compuesto de la fórmula 7, en la
que X signifique bromo por tratamiento con bromuro de cobre

(I), o en un compuesto de la fórmula 7, en la que X signifique yodo por tratamiento con yoduro potásico.

Materiales de partida: compuestos de la fórmula 10

Muchos compuestos de la fórmula 10, en la que Y
5 significa ácido borónico, éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, son compuestos conocidos y pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica. En la tabla se incluyen algunos ejemplos.

Nombre	Referencia
ácido 4-bromo-3,5-dimetil-tiofen-2-il-borónico	M. Takeshita y col., J. Org. Chem. <u>63</u> , 6643-6649, 1998
ácido (4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-borónico	S. L. Gilat y col., Chem. Eur. J. <u>1</u> , 275-284, 1995
ácido 2-cloro-6-metil-piridin-3-il-borónico	M. Nishida y col., JP 2003160586
ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-il-borónico	A. Kuno y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9604241
2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina	Cho, J.-Y. y col., J. Am. Chem. Soc. <u>122</u> , 12868-12869, 2000
ácido 2-(1-etoxietil)-fenil-borónico	Dale, W. J. y col., J. Org. Chem. <u>27</u> , 2598-2603, 1962
ácido 5-(etoximetil-piridin-3-il)-borónico	D. S. Hays y col., solicitud de patente intern. PCT WO 2004058759
ácido 7-etil-benzo-[1,3]dioxol-5-borónico	T. E. Jacks y col., Org. Proc. Res. Dev. <u>8</u> , 201-212, 2004

Nombre	Referencia
ácido (5-etil-furan-2-il)-borónico	L. Carles y col., J. Org. Chem. <u>67</u> , 4304-4308, 2002
(5-etil-furan-2-il)-trimetil-estannano	Sasabe, M. y col., Perkin <u>1</u> , 3786-3790, 2000
ácido (5-etil-tiofen-2-il)-borónico	M. F. Chan y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9631492
ácido 4-fluor-naftalen-1-il-borónico	J. A. Lowe III y col., J. Med. Chem. <u>47</u> , 1575-1586, 2004
ácido (3-hidroximetil-tiofen-2-il)-borónico	Y. Han y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9918099
ácido (4-hidroximetil-tiofen-3-il)-borónico	O. Axelsson y col., solicitud de patente europea EP 604353
ácido 5-metoximetil-piridin-3-il-borónico	S. Bourrain y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9745432
ácido (5-metil-furan-2-il)-borónico	D. Florentin y col., J. Heterocycl. Chem. <u>13</u> , 1265-1272, 1976
ácido 4-metil-naftalen-1-il-borónico	J. A. Lowe III y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9910339
ácido 2-metil-naftalen-1-il-borónico	A. N. Cammidge y col., Tetrahedron <u>60</u> , 4377-4386, 2004
ácido (3-metil-tiofen-2-il)-borónico	Y. Li y col., Macromolecules <u>35</u> , 6900-6905, 2002
ácido 2-metil-tiofen-3-il-borónico	A. Kuno y col., solicitud de patente intern. PCT WO 9604241
ácido 4-n-propil-piridin-3-il-borónico	A. D. Borthwick y col., solicitud de patente intern. PCT WO 2003053925

Nombre	Referencia
ácido (5-propil-tiofen-2-il)-borónico	A. Seed y col., Liquid Crystals <u>30</u> , 1089-1107, 2003
ácido piridin-3-il-borónico	Fischer, F. C. y col., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas <u>93</u> , 21-24, 1974

Además, muchos compuestos de la fórmula 10, en la que Y significa ácido borónico, éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, son productos comerciales, incluidos los siguientes:

Nombre	Suministrador
ácido 3-acetamidobencenoborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 4-acetamidofenilborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 4-acetamidofenilborónico	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
ácido (2-aminocarbonilfenil)-borónico	Combi-Blocks Inc., San Diego, CA
ácido (3-aminocarbonilfenil)-borónico	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
ácido (4-aminocarbonilfenil)-borónico	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT
ácido 4-benciloxi-3-fluorbenzenoborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK

Nombre	Suministrador
ácido (2-benciloxi-4-fluorfenil)borónico	ABCR GmbH & CO. KG, Karlsruhe, Alemania
ácido (2-benciloxifenil)borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 3-benciloxifenilborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido bifenil-3-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK
ácido 5-bromopiridina-3-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK
ácido (3-bromo-2-tienil)-borónico	Rare Chemicals GmbH, Gettorf, Alemania
ácido 4-bromo-2-tienilborónico	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
ácido 5-bromotiofeno-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 2-cloro-5-fluorpiridina-3-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 2-cloropiridina-3-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK
ácido 2-cloropiridina-5-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 2-clorotiofeno-3-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 4-clorotiofeno-2-borónico	Digital Specialty Chemicals, Inc., Dublín, NH

Nombre	Suministrador
ácido 5-clorotiofeno-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido (2,6-dicloro-3-piridinil)-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	Boron Molecular Pty Ltd, Noble Park, Australia
ácido 2-fluor-6-metilpiridina-3-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 2-fluor-6-metilpiridina-5-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 4-fluornaftileno-1-borónico	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
ácido 2-fluorpiridina-3-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK
ácido 2-fluorpiridina-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT
ácido furano-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido furano-3-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 5-hidroximetilfurano-2-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 3-(hidroximetil)fenil-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Nombre	Suministrador
ácido (2-hidroximetilfenil)-borónico dihidratado	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
ácido 5-hidroximetiltiofeno-2-borónico	Asymchem Laboratories, Inc., Durham, NC
1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	Boron Molecular Pty Ltd, Noble Park, Australia
ácido 5-isoquinolinaborónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT
ácido 2-metoximetilfenilborónico	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
ácido 3-metoximetilfenilborónico	Digital Specialty Chemicals, Inc., Dublín, NH
ácido 2-metoxi-piridina-3-borónico	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 4-metil-furano-2-borónico	Rare Chemicals GmbH, Gettorf, Alemania
ácido 5-metilfurano-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido (4-metil-1-naftaleno)borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido (4-metil-3-piridinil)-borónico	Synchem Laborgemeinschaft OHG, Kassel, Alemania
ácido (5-metil-3-piridinil)-borónico	Chontech, Inc., Waterford, CT

Nombre	Suministrador
ácido 8-metil-5-quinolinaborónico	ACB Blocks Ltd., Moscú, Rusia
1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 4-metiltiofeno-2-borónico	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
ácido 4-metiltiofeno-3-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 5-metiltiofeno-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 1-naftalenoborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido (2-fenoxi)fenilborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 5-fenil-2-tienilborónico	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
ácido piridina-3-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 5-quinolinaborónico	Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido tiofeno-2-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido tiofeno-3-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Nombre	Suministrador
ácido 2-(trifluormetoxi)bence-noborónico	Apin Chemicals Ltd., Abingdon, UK
ácido 3-(trifluormetoxi)bence-noborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
ácido 4-(trifluormetoxi)bence-noborónico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
trimetil(fenil)-estaño	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
3-(tri-n-butilestannil)piridina	Maybridge plc, Tintagel, UK
tri-n-butil(2-tienil)-estaño	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Los compuestos de la fórmula 10, en la que Y significa ácido borónico, éster boronato, trimetil-estaño o tri-n-butil-estaño, que no sean conocidos por la bibliografía técnica ni sean productos comerciales, podrán sintetizarse

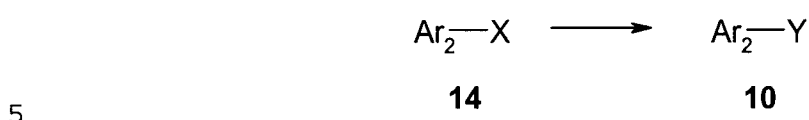
5 por procedimientos que son bien conocidos por cualquier experto en síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto de este tipo puede sintetizarse de modo conveniente con arreglo al esquema 8 partiendo de un compuesto de la fórmula 14, en la que X signifique bromo o yodo, por tratamiento con un

10 alquil-litio (p.ej. n-butil-litio) o magnesio (para formar un reactivo de Grignard) en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o éter de dietilo), a una temperatura apropiada para la reacción (por ejemplo, a aproximadamente -78 grados para la reacción con un

15 alquil-litio, o aproximadamente a temperatura ambiente para la reacción con magnesio) y posterior tratamiento con un

borato de trialquilo o cloruro de trialquil-estaño para obtener el compuesto de la fórmula 10, en la que Y signifique $B(OH)_2$ o trialquil-estaño, respectivamente.

Esquema 8



Además, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de tipo metal noble. Según este procedimiento, el compuesto de la fórmula 14 se hace reaccionar de modo conveniente con un hexaalquil-diestannano (por ejemplo hexametil-diestannano o hexa-n-butil-di-estannano) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo], en presencia de un catalizador de metal noble (con preferencia un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II)), y en la presencia opcional adicional de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo la tri-otolilfosfina o tri-tert-butilfosfina. En el caso de reacción con un hexa-alquil-diestannano, la reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo, una amina terciaria (p.ej. trietilamina), mientras que en el caso de reacción con un dioxaborolano, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica (p.ej. fluoruro de cesio, o acetato potásico, con preferencia acetato potásico). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilaceta-

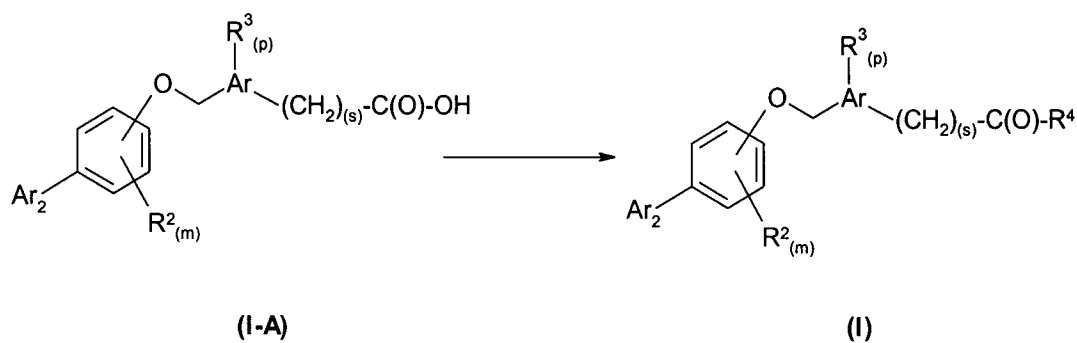
mida, sulfóxido de dimetilo, o acetonitrilo) o un hidrocarburo aromático (p.ej. tolueno), a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, y con preferencia entre temperatura ambiente y 50 °C. Como ejemplos adicionales, las
5 condiciones específicas de reacción utilizadas podrán encontrarse en las publicaciones siguientes: O. Baudoin y col., J. Org. Chem. Soc. 65, 9268-9271, 2000; T. Ishiyama y col., Tetrahedron Lett. 38, 3447-3450, 1997; M. D. Hylarides J. Organomet. Chem. 367, 259-265, 1989; M. W. Read y col.,
10 Org. Lett. 2, 3201-3204, 2000; T. Ishiyama y col., Tetrahedron 57, 9813-9816, 1997; A. Fuerster y col., Org. Lett. 4, 541-544, 2002.

Aminoácidos acilados

Tal como se representa en el esquema 9 puede convertirse un compuesto de la invención de la fórmula 1, en la que
15 R^4 significa un grupo hidroxilo, en un compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 signifique un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido. Esta reacción puede llevarse a cabo aplicando una gran variedad de procedimientos,
20 que son bien conocidos en el ámbito de la síntesis orgánica y, en especial, bien conocidas en el ámbito de la síntesis de péptidos. La reacción se efectúa de forma típica en dos pasos. En primer lugar se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 significa un grupo hidroxilo, con un
25 aminoácido debidamente protegido para obtener un producto intermedio de la fórmula 1, en la que R^4 significa un aminoácido protegido, y a continuación se elimina el grupo protector, obteniéndose el compuesto de la fórmula 1, en la

que R^4 significa un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido. Muchos ejemplos de grupos protectores del aminoácido son ya conocidos de los expertos en química orgánica. Por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se enumeran varios grupos protectores idóneos. Son grupos protectores preferidos aquellos que son compatibles con las condiciones de reacción aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Los ejemplos de tales grupos protectores son los ésteres de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (p.ej. el éster de metilo, de etilo, o de tert-butilo), o el éster de bencilo.

Esquema 9



Por ejemplo, la primera reacción puede llevarse a cabo tratando el compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 significa un grupo hidroxilo, con un aminoácido protegido en presencia de un agente de unión, muchos ejemplos del cual son bien conocidos de por sí por la química de los péptidos, y en la presencia opcional de una sustancia que aumente la velocidad de la reacción, por ejemplo el 1-hidroxibenzotriazol o el 1-hidroxí-7-azabenzotriazol; o por reacción del aminoácido

protegido con un derivado reactivo del compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 significa un grupo hidroxilo, por ejemplo el correspondiente haluro de ácido (por ejemplo, el cloruro de ácido), el anhídrido de ácido, el anhídrido mixto, 5 el éster activado, etc. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente tratando el aminoácido protegido con el compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 significa un grupo hidroxilo, en presencia de un reactivo carbodiimida, por ejemplo la diisopropil-carbodiimida y el 1-hidroxil-7-azabenzotriazol, en 10 un disolvente inerte, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o la N-metilpirrolidona, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector del compuesto de la fórmula 1, en la que R^4 significa un aminoácido protegido 15 unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido, puede efectuarse aplicando una de las varias opciones de condiciones de reacción, la selección de la cual dependerá de la naturaleza del grupo protector y de otros grupos funcionales que estén presentes en el compuesto de la fórmula 1. En el 20 manual "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991] se describen muchas condiciones de reacción idóneas. Por ejemplo, en el caso, en que el grupo protector sea metilo o etilo, la reacción puede efectuarse de modo conveniente 25 tratando el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente idóneo, por ejemplo una mezcla de

tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Otro ejemplo: en el caso, en que el grupo protector sea un grupo
5 que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcano-
10 carboxílico halogenado, del tipo ácido trifluoracético y similares. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo diclorometano) y a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente.
15 Como ejemplo final (no limitante), en el caso, en que el grupo protector sea un grupo que pueda eliminarse por hidrogenación catalítica y con la condición adicional que el resto de la molécula sea estable en estas condiciones, la reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación en presencia
20 de un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol del tipo etanol) a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos preferidos de síntesis de los compuestos y formulaciones de la presente invención.

La pureza de los compuestos obtenidos en los ejemplos se determina por cromatografía HPLC analítica. Cuando la pureza del compuesto no supera el 85 por ciento, a raíz del análisis por absorción UV a 214 nm, entonces se purifica el
5 compuesto por HPLC preparativa. Las condiciones de la HPLC analítica y preparativa se indican a continuación.

HPLC analítica

La HPLC analítica se lleva a cabo con una bomba Waters 600 LC y una columna Supelco Discovery C18 (5 μ m, 50 mm x 4,6
10 mm). Las fases móviles A (ácido fórmico al 0,1% en agua) y B (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) se utilizan en un gradiente del 5% de B enjuagando con un 98% de B al cabo de 5 min, se mantiene durante 4 min con un caudal de 2 ml/min. La detección por montaje de fotodiodo (PDA) se realiza mediante
15 un detector del tipo Waters 996 Photodiode Array Detector, intervalo: 210-400 nm UV y detección ELS con un aparato Polymer Laboratories PL-ELS 1000 (caudal de nitrógeno: 1,3 l/min; temp. de nebulizador: 80 °C, temp. de evap.: 110 °C). Como espectrómetro de masas se utiliza un aparato Micromass
20 ZQ que trabaja en modo de ionización de electrospray.

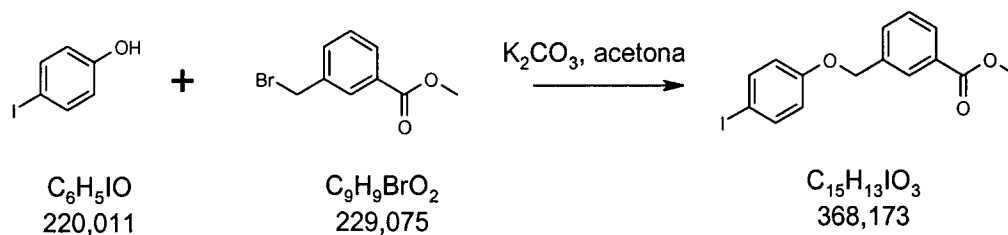
HPLC preparativa

Las muestras que necesitan purificación se someten a una purificación dirigida según la masa de tipo Waters, empleando una bomba Waters 600 LC, una columna Waters Xterra
25 C18 (5 μ m, 19 mm x 50 mm) y un espectrómetro de masas del tipo Micromass ZQ, que trabaja en modo de ionización de electrospray de ion positivo. Las fases móviles A (ácido fórmico al 0,1% en agua) y B (ácido fórmico al 0,1% en

acetonitrilo) se utilizan en forma de gradiente; del 5% de B al 30% de B en 7 min, se mantiene durante 1 min, con un caudal de 20 ml/min.

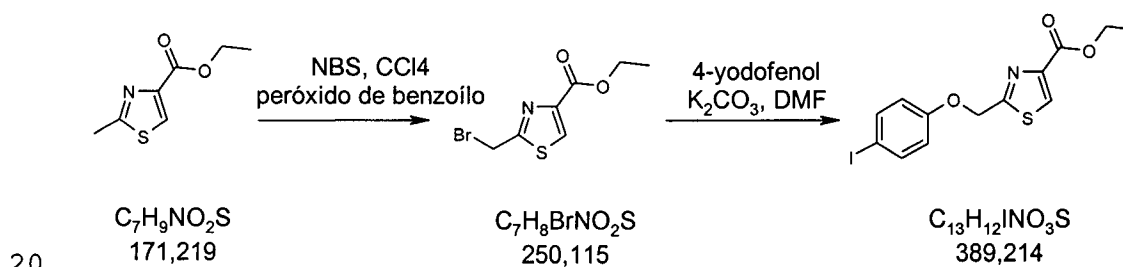
Producto intermedio 1: 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato

5 de metilo



Se añade carbonato potásico recién molido (8,3 g, 60 mmoles) a una solución de 3-bromometil-benzoato de metilo (12,83 g, 56 mmoles; suministrado por Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK) y 4-yodofenol (13,2 g, 60 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) en acetona (600 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, después se filtra y se le añade agua. Se separa por filtración el sólido blanco resultante y se seca en una estufa conectada al vacío durante una noche, obteniéndose el 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (18,63 g, 90%) en forma de sólido blanco.

Producto intermedio 2: 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo



Paso 1: 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo

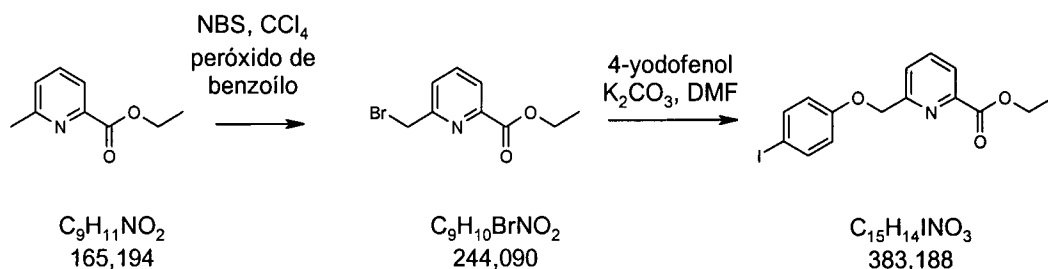
Se obtiene el 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo con arreglo al método de N. Kindon y col. (US 6,162,808): se mantiene en ebullición a reflujo durante un
5 fin de semana una mezcla de ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (suministrado por Maybridge plc, Tintagel, UK; 9,8 g, 57,2 mmole), peróxido de benzoílo (40 mg, 0,165 mmole) y NBS (10,6 g, 60,0 mmole) en tetracloruro de carbono (250 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente
10 y se concentra a presión reducida. Se reparte el material en bruto entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano, de este modo se
15 obtiene el 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (4,4 g, 31%) en forma de aceite anaranjado. RMN- H^1 ($CDCl_3$), δ = 9,23 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (APCI+): 252 (100), 250 (90).

Paso 2: 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de
20 etilo

Se añade carbonato potásico molido (3,4 g, 24,6 mmole) a una solución de 2-bromometil-tiazol-4-carboxilato de etilo (12,83 g, 56 mmole; del paso 1 anterior) y 4-yodofenol (5,5 g, 25 mmole; suministrado por Aldrich Chemical Company,
25 Inc., Milwaukee, WI) en acetona (440 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 h, después se filtra y se añade agua al líquido filtrado hasta que se vuelve turbio. Se deja el líquido filtrado en reposo sobre hielo y

entonces se separa por filtración el sólido blanco resultante, se lava con acetona/hexanos (2:1) y se seca, obteniéndose 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,6 g, 65%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 ($CDCl_3$), δ = 1,4 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,46 (q, 2 H, J = 7 Hz), 5,4 (s, 2 H), 6,7 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,6 (d, 2 H, J = 9 Hz), 8,2 (s, 1 H).

Producto intermedio 3: 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo



10 Paso 1: 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de etilo

Se añade la N-bromo-succinimida molida finamente (29,4 g, 165,2 mmoles) en varias porciones a una solución de 6-metil-piridina-2-carboxilato de etilo (24,7 g, 150,0 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) en tetracloruro de carbono (500 ml) y después se añade el

15 peróxido de benzoílo (100 mg, 0,4 mmoles). Se calienta la mezcla a 84 °C en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 40 h. Se añaden más porciones de N-bromo-succinimida (14,8 g, 83,2 mmoles) y después peróxido de benzoílo (100 mg,

20 0,4 mmoles) y se prosigue la agitación durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema Biotage, eluyendo con una mezcla 1:1 de diclorometano/hexano y con diclorometano,

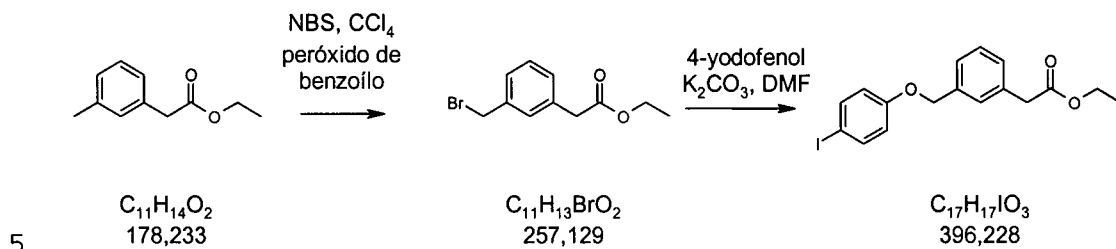
de este modo se obtiene el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de etilo (11,8 g, 32%) en forma de aceite amarillo pálido. EM (MH+) = 244/246. Según la HPLC, se estima que la pureza se sitúa en 85-90% y se utiliza el material en el paso
5 siguiente sin más purificación.

Paso 2: 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo

Se disuelve el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de etilo (11,72 g, 48 mmoles; del paso 1 anterior) en acetona
10 (250 ml) y se añade el 4-yodofenol (11,61 g, 52,8 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) y después el carbonato potásico (7,55 g, 54,6 mmoles). Se calienta la mezcla durante una noche a 65 °C y después se enfría y se filtra. Se lava el sólido con pequeñas porciones
15 de acetona y se concentra el líquido filtrado hasta aproximadamente 100 ml por evaporación. Se calienta la solución y después se diluye con agua (aproximadamente 70 ml). La solución marrón resultante es turbia y empieza a precipitar un sólido aceitoso. Se rasca la mezcla con una espátula y se
20 deja enfriar a temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado blanco mate, se lava con varias porciones de acetona/agua (1:1) y después se seca con vacío sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose el 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo (13,72 g, 75%) en forma de
25 sólido cristalino de color blanco mate. EM (MH+) = 384. RMN- H^1 ($CDCl_3$), δ = 1,47 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,52 (q, 2 H, J = 7 Hz), 5,33 (s, 2 H), 6,78 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,58 (d, 2 H, J

= 9 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,91 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,8 Hz), 8,09 (d, 1 H, J = 7,8 Hz).

Producto intermedio 4: [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo



Paso 1: (3-bromometil-fenil)-acetato de etilo

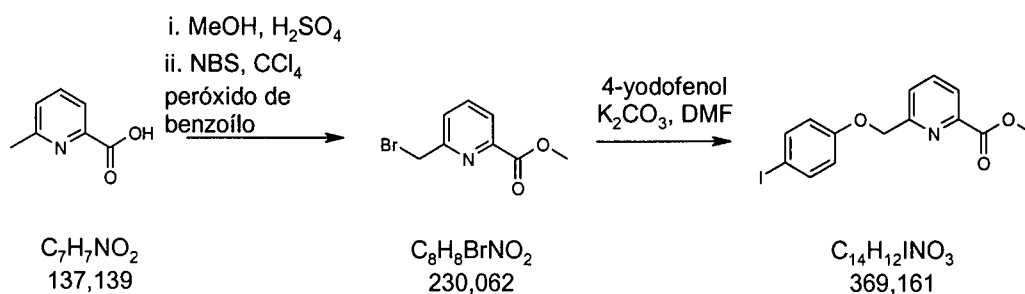
Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 36 h una mezcla de N-bromo-succinimida (10,68 g, 60,0 mmoles), m-tolil-acetato de etilo (10,0 g, 56,1 mmoles; 10 suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) y peróxido de benzoílo (40 mg, 0,17 mmoles) en tetracloruro de carbono (250 ml). Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano del 0 al 15 100% en hexano, de este modo se obtiene el (3-bromometil-fenil)-acetato de etilo (4,79 g, 33%). EM m/z = 257. RMN- H^1 (DMSO- d_6), δ = 7,2-7,35 (m, 4H), 4,50 (s, 2 H), 4,18 (q, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 1,28 (t, 3 H).

Paso 2: [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo

20 Se disuelve el (3-bromometil-fenil)-acetato de etilo (4,37 g, 17,0 mmoles; del paso 1 anterior) en acetona (100 ml) y se le añade el 4-yodofenol (4,11 g, 18,7 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) y después el carbonato potásico (2,66 g, 19,3 mmoles). Se

calienta la mezcla a reflujo durante una noche y entonces se combina con material procedente de una partida anterior, realizada en las mismas condiciones, pero a escala 2 mmolar. Se enfrían los materiales reunidos y se filtran. Se lava el sólido con acetona y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite (8 g). Se purifica la solución por cromatografía utilizando un sistema Biotage con un cartucho S90, eluyendo con diclorometano del 0 al 50% en hexano, de este modo se obtiene el [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo (4,3 g, 57%). RMN- H^1 ($CDCl_3$), δ = 1,26 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,65 (s, 2 H), 4,16 (q, 2 H, J = 7 Hz), 5,04 (s, 2 H), 6,76 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,26-7,37 (m, 4 H + disolvente), 7,57 (d, 2 H, J = 9 Hz).

Producto intermedio 5: 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de metilo



Paso 1: 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo

Se añade ácido sulfúrico concentrado (5 ml) con precaución y agitando a una suspensión del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 7,00 g, 51 mmoles) en metanol (aproximadamente 250 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche (con un tubo desecante de cloruro cálcico) y después se concentra la solución hasta casi sequedad. Se

añade un poco de agua y después una solución acuosa de bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. Se extrae la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavan los extractos con salmuera, después se secan (sulfato magnésico),
5 filtran y concentran, obteniéndose el 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (3,53 g, 46%) en forma de aceite amarillo pálido. Espectro de masas $m/z = 152$.

Paso 2: 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo

Se añade en porciones la N-bromosuccinimida (4,9 g, 10 27,3 mmoles) a una solución agitada del 6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (3,90 g, 25,8 mmoles) en tetracloruro de carbono (100 ml). Se añade peróxido de dibenzoílo (20 mg) y se calienta la mezcla en un baño de aceite a 85 °C durante dos días. La cromatografía de capa fina (TLC, eluyendo con
15 diclorometano) indica que sigue habiendo material de partida sin reaccionar además de dos nuevos añadidos, por ello se añade más cantidad de N-bromosuccinimida (1,1 g, 6,1 mmoles) y peróxido de dibenzoílo (20 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 horas, después se filtra
20 para separar la succinimida. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un aceite, que se cromatografía a través de gel de sílice (Biotage 90) eluyendo con diclorometano del 0 al 100% en hexanos, de este modo se obtiene el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo (2,27 g, 38%) en forma
25 de sólido cristalino. Espectro de masas $m/z = 230/232$.

Paso 3: 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de metilo

Se disuelve el 6-bromometil-piridina-2-carboxilato de metilo (2,27 g, 9,9 mmoles; del paso 2 anterior) en acetona (50 ml) y se le añade el 4-yodofenol (2,37 g, 10,8 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) y después carbonato potásico finamente molido (1,54 g, 11,2 mmoles). Se calienta la mezcla durante una noche a 60 °C, y después se enfría y se filtra. Se lava el sólido con acetona y se concentra el líquido filtrado hasta sequedad. Se añade acetato de etilo (100 ml) y se lava la solución dos veces con NaOH 2 M, con agua y con salmuera. Se seca la solución (sulfato magnésico), se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en bruto. Este se disuelve en acetona (aproximadamente 25 ml) calentando y se le añade agua (aproximadamente 20 ml). Se separa un aceite de la solución y cristaliza. Se calienta la mezcla para redissolver el sólido y se siembra en la solución con cristales del producto, obteniéndose cristales del producto. Se repite la recrystalización, obteniéndose el 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de metilo (2,24 g, 62%) en forma de sólido cristalino blanco. Espectro de masas m/z = 370.

Procedimiento general 1 de obtención de los ácidos 3-biariloximetil-benzoicos

Se prepara una solución patrón, que contiene 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 962 mg, 2,6 mmoles), carbonato potásico (1079 mg, 7,8 mmoles), bis(tri-ciclohexilfosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 91 mg, 0,14 mmoles), agua (aproximadamente 5,8 ml) y dioxano (aproximadamente 58

ml). Se somete la solución a ultrasonidos y se desgasifica por borboteo de gas nitrógeno a través de la misma. Se añade una porción de esta solución (4,5 ml) a cada uno de un gran número de tubos que contienen un ácido aril-borónico. Se calientan las mezclas en hornos microondas a 170 °C durante 25 min. Se filtran las mezclas en paralelo con cartuchos de gel de sílice y se lavan con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se introducen los líquidos filtrados en viales y se añade a cada vial una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agitan las mezclas a temperatura ambiente durante una noche, después se añade a cada vial HCl 1 M (0,8 ml) y se evaporan los disolventes empleando un sistema Genevac. Se añade metanol acuoso (del 50%; aproximadamente 2 ml) a cada vial, después se centrifugan los viales y se elimina el disolvente. Se repite este proceso y a continuación se secan las muestras en una estufa durante una noche.

Procedimiento general 2 de obtención de los ácidos 2-biariloximetil-tiazol-4-carboxílicos

Se prepara una primera solución patrón que contiene 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2; 1,87 g, 4,8 mmoles), bis(triciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano (aproximadamente 100 ml). Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles) y agua (aproximadamente 10 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno

104

a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a cada uno de un gran número de tubos que contienen un ácido aril-borónico. Se calienta cada una de las mezclas a 170 °C en un microondas
5 durante 25 min. Se añade HCl 1 M (0,1 ml) a cada uno de los viales, se filtran las soluciones a través de columnas de gel de sílice (1 g de gel de sílice) y se lavan con dimetilacetamida (2 x 1 ml). Se concentran las soluciones por evaporación hasta sequedad y se trituran con metanol acuoso (2 x 2 ml),
10 obteniéndose el producto.

Procedimiento general 3 de obtención de los ácidos 6-biariloximetil-piridina-2-carboxílicos

Se prepara una primera solución patrón que contiene el 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo (del
15 producto intermedio 3; 1,85 g, 4,8 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano (aproximadamente 96 ml). Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles)
20 y agua (aproximadamente 9,6 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a cada uno de un gran número de tubos que contienen un ácido aril-borónico.
25 Se calienta cada una de las mezclas en un horno microondas a 170 °C durante 25 min, después se filtran en un filtro de polietileno de 20 micras y se lavan con dimetilacetamida (2 x 1 ml). Se purifican los productos en bruto por HPLC

preparativa (ver las condiciones en párrafos anteriores). Se concentran a sequedad las fracciones que contienen el producto purificado utilizando un sistema Genevac.

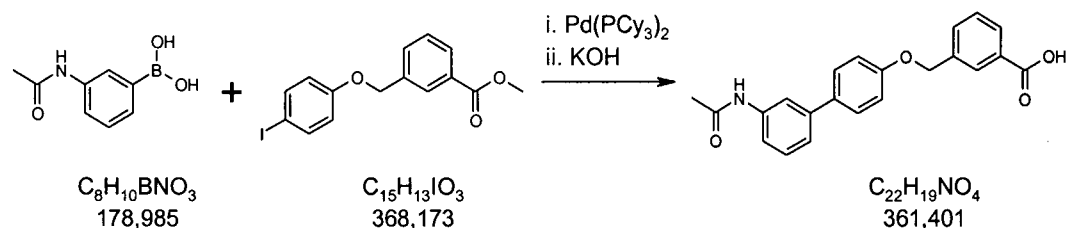
Procedimiento general 4 de obtención de los ácidos 3-biariloximetil-fenilacéticos

Se prepara una primera solución patrón que contiene [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo (del producto intermedio 4; 1,89 g, 4,8 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano (aproximadamente 96 ml). Se somete esta solución a ultrasonidos y se desgasifica por borboteo de gas nitrógeno a través de ella. Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles) y agua (aproximadamente 9,6 ml). Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a cada uno de un gran número de tubos que contienen un ácido aril-borónico. Se calienta cada una de las mezclas en un horno microondas a 170 °C durante 25 min. A cada mezcla reaccionante se le añade una solución 1 M de KOH (0,8 ml, 0,8 mmoles) y se calientan las soluciones a 60 °C durante una noche. Se añade HCl 1 M (0,8 ml, 0,8 mmoles) a cada solución, se filtran las mezclas reaccionantes a través de gel de sílice (1 g) y se lavan con dimetilacetamida. Se concentran las soluciones por evaporación hasta sequedad utilizando un sistema Genevac y después se secan en una estufa a 50 °C conectada al vacío.

Procedimiento general 5 de obtención de los ácidos 3-biariloximetil-fenilacéticos

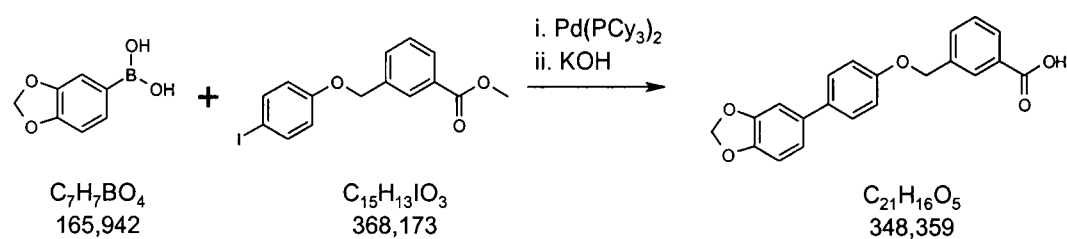
Se prepara una primera solución patrón que contiene [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo (del producto
5 intermedio 4; 1,89 g, 4,8 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano (aproximadamente 96 ml). Se somete esta solución a ultrasonidos y se desgasifica por borboteo de gas nitrógeno a través de
10 ella. Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles) y agua (aproximadamente 9,6 ml). Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a cada uno de un gran número de tubos que contienen un ácido aril-borónico. Se
15 calienta cada una de las mezclas en un horno microondas a 170 °C durante 25 min. Se añade a cada una de las mezclas reaccionantes una solución 2 M de KOH (0,4 ml, 0,8 mmoles) y se calientan las soluciones a 65 °C durante una noche. Se añade HCl 2 M (0,4 ml, 0,8 mmoles) a cada solución y se filtran las
20 mezclas reaccionantes a través de gel de sílice (3 g). Se concentran las soluciones por evaporación hasta sequedad utilizando un sistema Genevac y se trituran los sólidos resultantes con metanol acuoso del 50% (2 x 2 ml), obteniéndose los productos.

Ejemplo 1: ácido 3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloxime-
til)-benzoico



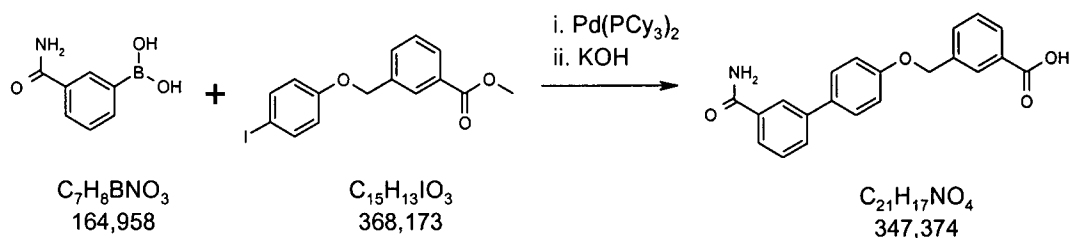
5 Se obtiene el ácido 3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 3-acetamidobencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 362$.

10 Ejemplo 2: ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoxime-
til)-benzoico



15 Se obtiene el ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 349$.

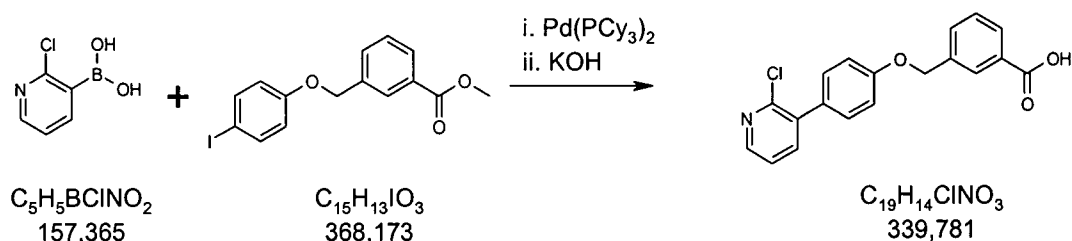
Ejemplo 3: ácido 3-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



- 5 Se prepara una primera solución patrón que contiene 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 1,11 g, 3 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)-paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 105 mg, 0,16 mmoles) y dioxano (aproximadamente 62 ml).
- 10 Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,245 g, 9 mmoles) y agua (aproximadamente 6,2 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda
- 15 solución patrón a un vial de reacción que contiene ácido (3-aminocarbonilfenil)borónico (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK; 99 mg, 0,6 mmoles). Se calienta la mezcla en un horno microondas a 170 grados durante 25 min y después se pasa a través de una columna de
- 20 gel de sílice (1 g de gel de sílice) y se lava con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se le añade HCl 1 M (0,8 ml) y se eliminan los disolventes en el Genevac. Se añade

metanol acuoso (del 50%; aproximadamente 2 ml), entonces se centrifuga el vial y se elimina el disolvente. Se repite este proceso, obteniéndose el ácido 3-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico. Espectro de masas $MH^+ = 348$.

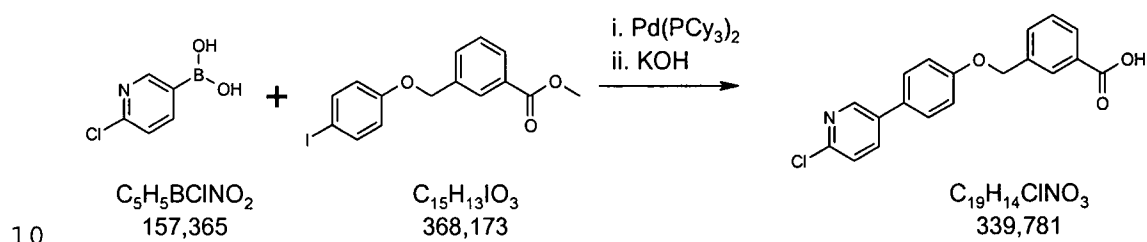
5 Ejemplo 4: ácido 3-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoxime-til]-benzoico



Se prepara una primera solución patrón que contiene 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto inter-
 10 medio 1; 1,77 g, 4,8 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano (aproximadamente 100 ml). Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles) y agua (aproximadamente 10
 15 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a un vial de reacción que contiene el ácido 2-cloropiridina-3-borónico (ASDI Incorporated, Newark,
 20 DE; 94 mg, 0,6 mmoles). Se calienta la mezcla en un horno microondas a 170 °C durante 25 min y después se pasa a través de una columna de gel de sílice (1 g de gel de sílice) y se lava con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agita la

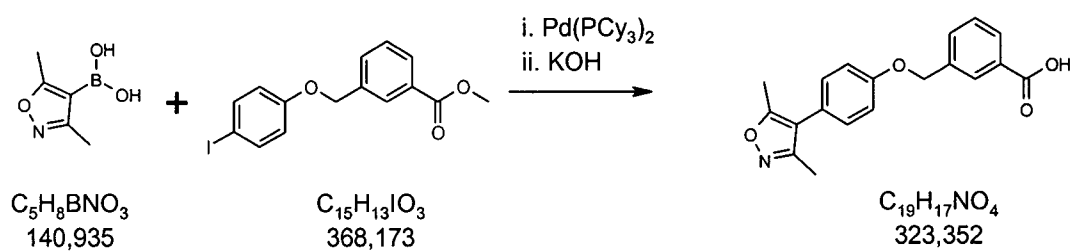
mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se le añade HCl 1 M (0,8 ml) y se eliminan los disolventes en el Genevac. Se añade metanol acuoso (del 50%; aproximadamente 2 ml), entonces se centrifuga el vial y se elimina el disolvente. Se repite este proceso y se seca la muestra durante una noche en la estufa, obteniéndose el ácido 3-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico. Espectro de masas $MH^+ = 340$.

Ejemplo 5: ácido 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico



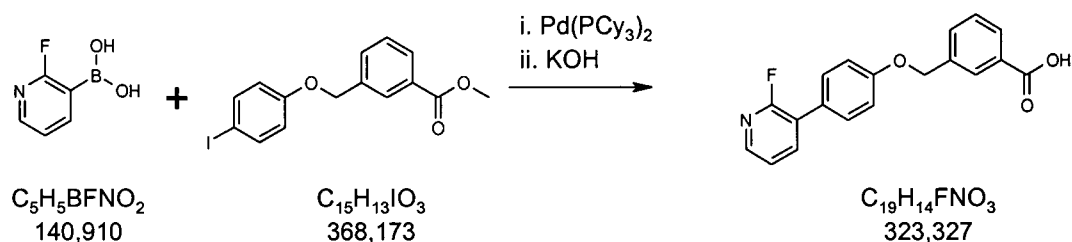
Se obtiene el ácido 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico aplicando el procedimiento descrito antes para la síntesis del ejemplo 4 partiendo del 3-(4-yodofenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 2-cloropiridina-5-borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $MH^+ = 340$.

Ejemplo 6: ácido 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenoximetil]-benzoico



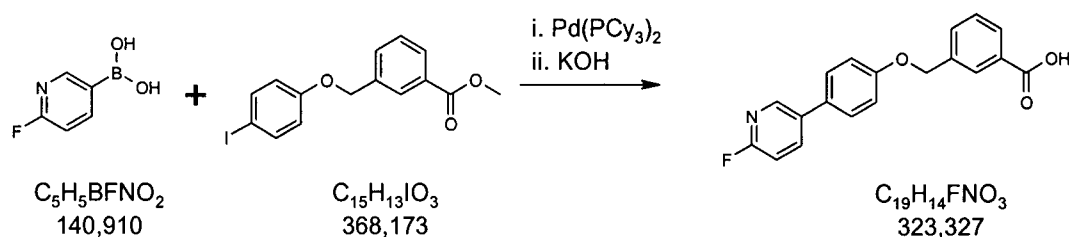
Se obtiene el ácido 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenoximetil]-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $MH^+ = 324$.

Ejemplo 7: ácido 3-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico



Se obtiene el ácido 3-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico aplicando el procedimiento descrito antes para la síntesis del ejemplo 4 partiendo del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 2-fluorpiridina-3-borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $MH^+ = 324$.

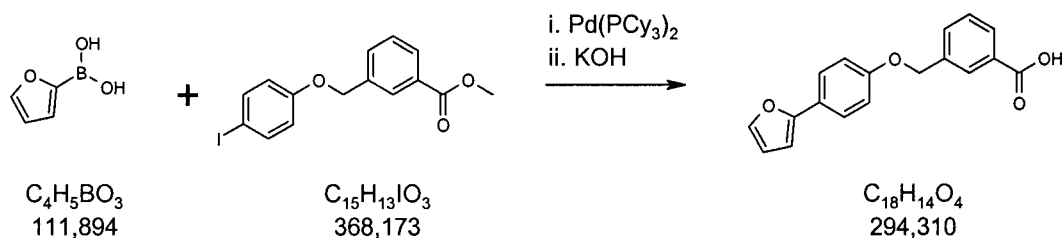
Ejemplo 8: ácido 3-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico



Se obtiene el ácido 3-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico aplicando el procedimiento descrito antes

para la síntesis del ejemplo 4 partiendo del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 2-fluorpiridina-5-borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $MH^+ = 324$.

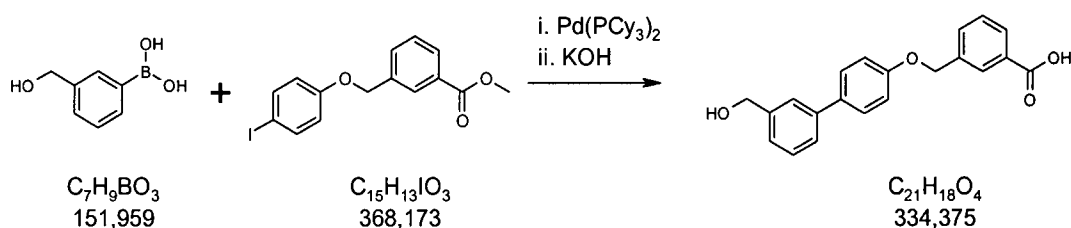
5 Ejemplo 9: ácido 3-(4-furan-2-il-fenoximetil)-benzoico



Se desgasifica una solución del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 74 mg, 0,2 mmoles) en dioxano/agua (10:1, 4,4 ml) durante 20 min y se
 10 añade a un vial de reacción que contiene carbonato potásico (82 mg, 0,6 mmoles) y ácido furano-2-borónico (0,6 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Se desgasifica la solución durante 2 min más y entonces se le añade el bis(tri-ciclohexilfosfina)paladio (suminis-
 15 trado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 14 mg, 0,02 mmoles). Se desgasifica la mezcla durante 30 segundos y se calienta en microondas a 170 °C durante 25 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel de sílice y se lava el gel de sílice con dioxano (1 ml), dimetilacetamida (1 ml) y
 20 metanol al 20% en diclorometano (1 ml). Se introduce el líquido filtrado en un vial y se le añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y entonces se le añade HCl 1 M hasta que se forma un sólido (aproximadamente 2 ml). Se cen-

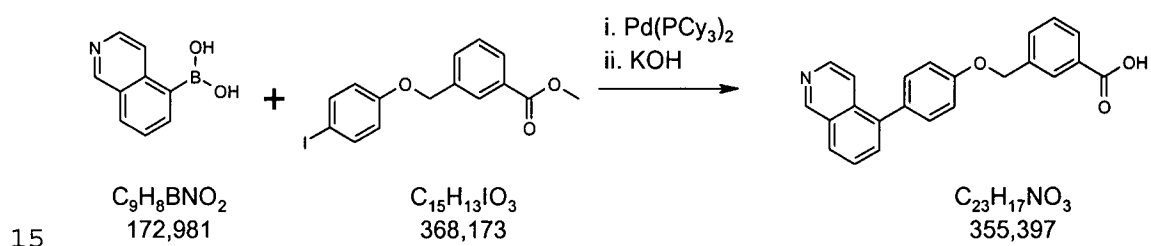
trifuga el vial y se elimina el disolvente. Se seca el producto en estufa durante una noche. Espectro de masas $MH^+ = 295$.

Ejemplo 10: ácido 3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $MH^+ = 335$.

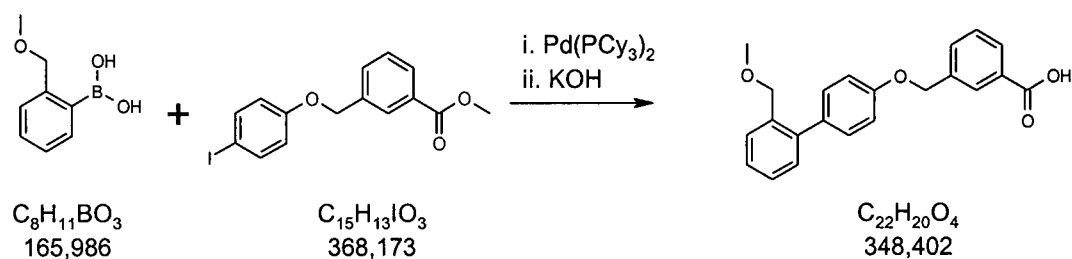
Ejemplo 11: ácido 3-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-benzoico



Se añaden 4,5 ml de una solución tratada con ultrasonidos y desgasificada de 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 740 mg, 2 mmoles), carbonato potásico (830 mg, 6 mmoles), bis(tri-ciclohexilfosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 70 mg, 0,1 mmoles), dioxano (41 ml) y

agua (4,1 ml) a un vial de reacción que contiene el ácido 5-isoquinolinaborónico (suministrado por Frontier Scientific, Inc., Logan, UT; 104 mg, 0,6 mmoles). Se somete la solución a ultrasonidos y se desgasifica. Se calienta la mezcla en un
5 horno microondas a 170 °C durante 25 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel de sílice y se lava con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se le añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se le añade
10 HCl 1 M (0,8 ml). Se eliminan los disolventes en el Genevac y se añade metanol acuoso del 50% (2 ml). Se centrifuga el vial y se elimina el disolvente. Se repite este proceso y entonces el mismo se seca en la estufa durante una noche, obteniéndose el ácido 3-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-benzoico. Espec-
15 tro de masas $MH^+ = 356$.

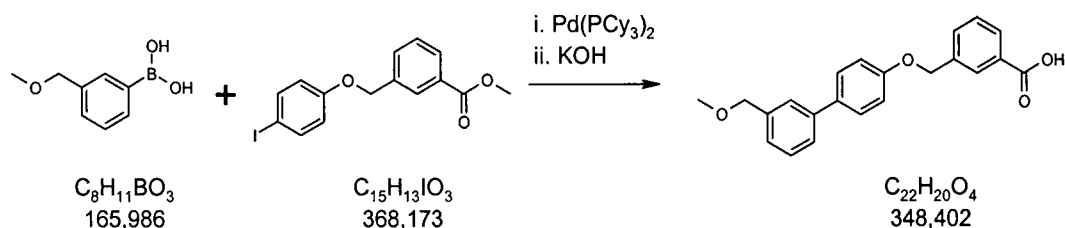
Ejemplo 12: ácido 3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloxime-
til)-benzoico



Se desgasifica con nitrógeno una solución de 3-(4-yodo-
20 fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 37 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (2 ml) y entonces se añade a un vial de reacción que contiene el ácido 2-metoximetilfenilborónico (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK). Se somete la solución a ultrasonidos, se desgasifica y

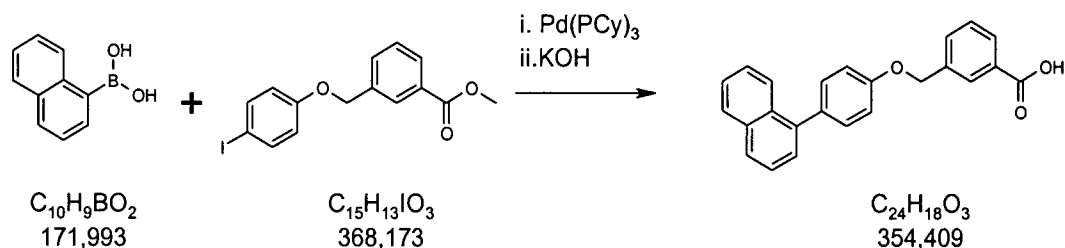
se le añade una solución de hidróxido sódico (4 M, 0,2 ml), luego se le añade el bis(tri-ciclo-hexilfosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 0,005 mmoles). Se desgasifica la mezcla y se calienta a 170 °C durante 25 min en un horno microondas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel de sílice y se lava el gel de sílice con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se le añade HCl 1 M hasta que se forma un sólido. Se centrifuga el vial y se elimina el disolvente. Se lava el producto en bruto con agua y se centrifuga de nuevo durante 5 min. Se decanta el agua y se seca el sólido en una estufa a 50°C conectada al vacío, obteniéndose el ácido 3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico. Espectro de masas $MH^+ = 349$.

Ejemplo 13: ácido 3-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



Se obtiene el ácido 3-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 12 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 3-metoximetilfenilborónico (suministrado por Digital Specialty Chemicals, Inc., Dublín, NH). Espectro de masas $MH^+ = 349$.

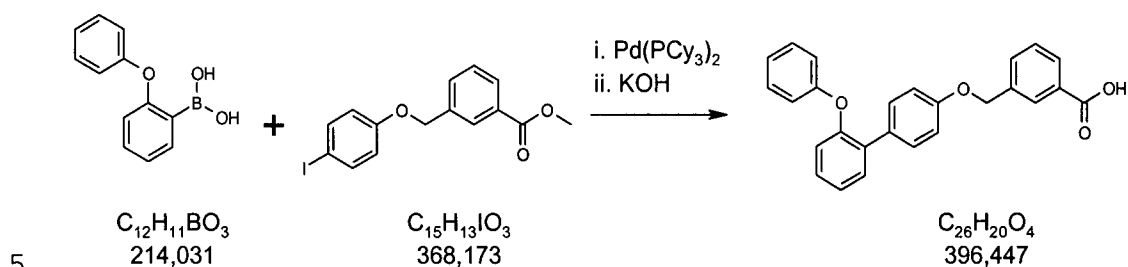
Ejemplo 14: ácido 3-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-benzoico



Se desgasifica una solución de 3-(4-yodo-fenoximetil)-
 5 benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 74 mg, 0,2
 mmoles) en dioxano/agua (10:1, 4,4 ml) durante 20 min y en-
 tonces se añade a un vial de reacción que contiene carbonato
 potásico (82 mg, 0,6 mmoles) y ácido 1-naftalenoborónico (0,6
 mmoles; suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc.,
 10 Milwaukee, WI). Se desgasifica la solución durante 2 min más
 y entonces se añade el bis(tri-ciclohexilfosfina)paladio
 (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 14
 mg, 0,02 mmoles). Se desgasifica la mezcla durante 30
 segundos y se calienta a 170 °C durante 25 min en un horno
 15 microondas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel
 de sílice y se lava el gel de sílice con dioxano (1 ml),
 dimetilacetamida (1 ml) y metanol al 20% en diclorometano (1
 ml). Se introduce el líquido filtrado en un vial y se le
 añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se
 20 agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y
 después se añade HCl 1 M hasta que se forma un sólido
 (aproximadamente 2 ml). Se centrifuga el vial y se elimina el
 disolvente. Se seca el producto en estufa durante una noche,

obteniéndose el ácido 3-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-benzoico. Espectro de masas $MH^+ = 355$.

Ejemplo 15: ácido 3-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



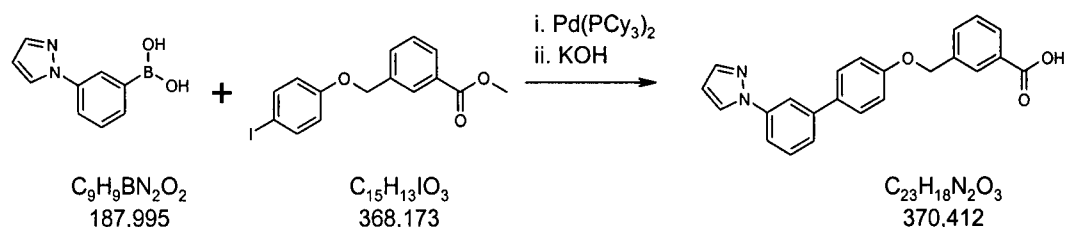
Una solución desgasificada de 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1; 74 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (4 ml) y una solución desgasificada de carbonato potásico (83 mg) en agua (0,4 ml) se introducen en

10 vial de reacción que contiene el ácido (2-fenoxi)fenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 128 mg, 0,6 mmoles). Se desgasifica la solución y se le añade el bis(tri-ciclohexilfosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 7

15 mg, 0,01 mmoles). Se calienta la mezcla en un horno microondas a 170 °C durante 25 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel de sílice y se lava con dioxano (1 ml) y dimetilacetamida (1 ml). Se le añade una solución 2 M de hidróxido potásico (0,4 ml). Se agita la mezcla a

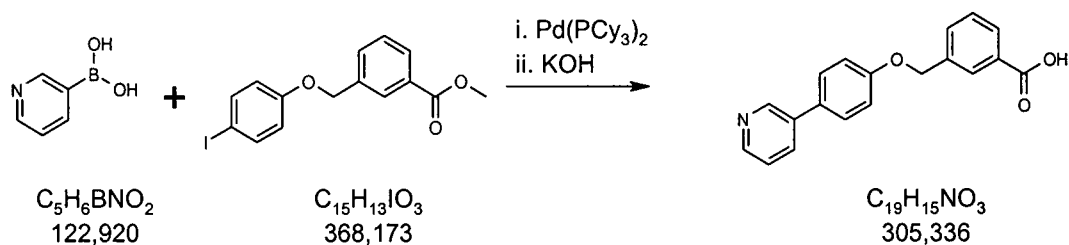
20 temperatura ambiente durante una noche y entonces se añade HCl 1 M (0,8 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con metanol acuoso del 50%, obteniéndose el ácido 3-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico. Espectro de masas $MH^+ = 397$.

Ejemplo 16: ácido 3-(3'-pirazol-1-il-bifenil-4-iloxime-
til)-benzoico



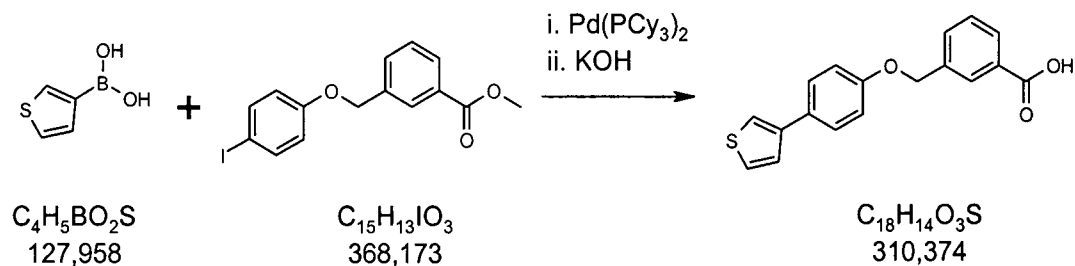
Se obtiene el ácido 3-(3'-pirazol-1-il-bifenil-4-
5 iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento descrito
antes para la síntesis del ejemplo 4 partiendo del 3-(4-yodo-
fenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y
del ácido 3-(1H-pirazol-1-il)fenilborónico (suministrado por
ASDI Inc., Newark, DE). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 371$.

10 Ejemplo 17: ácido 3-(4-piridin-3-il-fenoximetil)-
benzoico



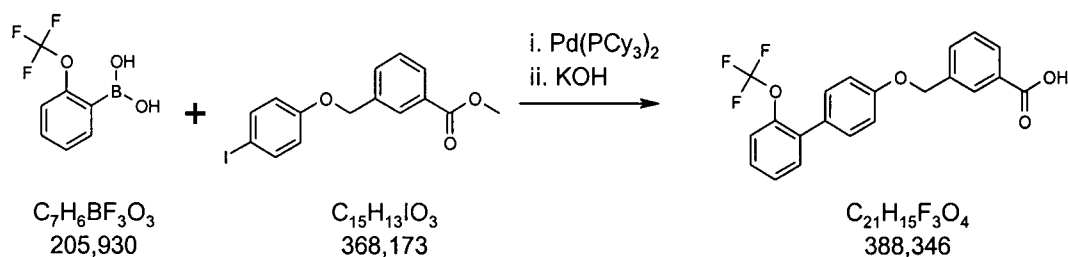
Se obtiene el ácido 3-(4-piridin-3-il-fenoximetil)-
benzoico aplicando el procedimiento descrito antes para la
15 síntesis del ejemplo 3 a partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-
benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido
piridina-3-borónico (suministrado por Aldrich Chemical
Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 306$.

Ejemplo 18: ácido 3-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-benzoico



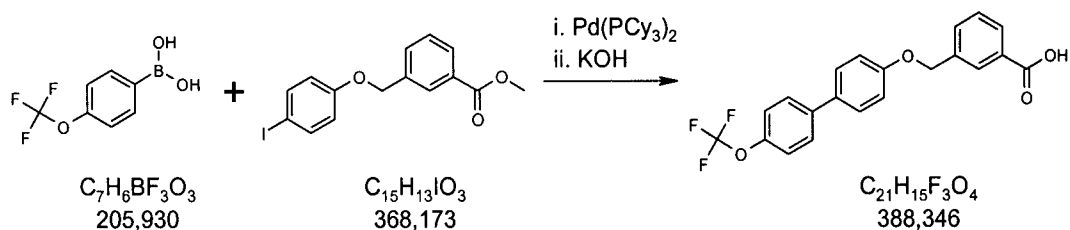
Se obtiene el ácido 3-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-benzoico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 15 a partir del 3-(4-yodofenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido tiofeno-3-borónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $\text{MH}^+ =$ 311.

Ejemplo 19: ácido 3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico



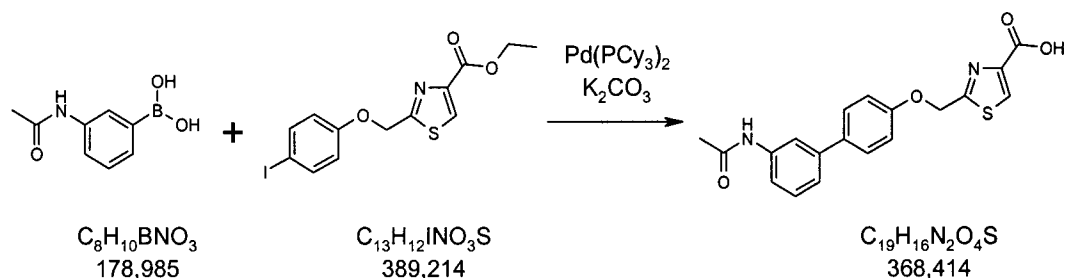
Se obtiene el ácido 3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a partir del 3-(4-yodofenoximetil)-benzoato de metilo (del producto intermedio 1) y del ácido 2-(trifluormetoxi)benceno-borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 389$.

Ejemplo 20: ácido 3-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloxi-
metil)-benzoico



Se obtiene el ácido 3-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-
5 iloximetil)-benzoico aplicando el procedimiento general 1 a
partir del 3-(4-yodo-fenoximetil)-benzoato de metilo (del
producto intermedio 1) y del ácido 4-(trifluormetoxi)benceno-
borónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas
 $\text{MH}^+ = 389$.

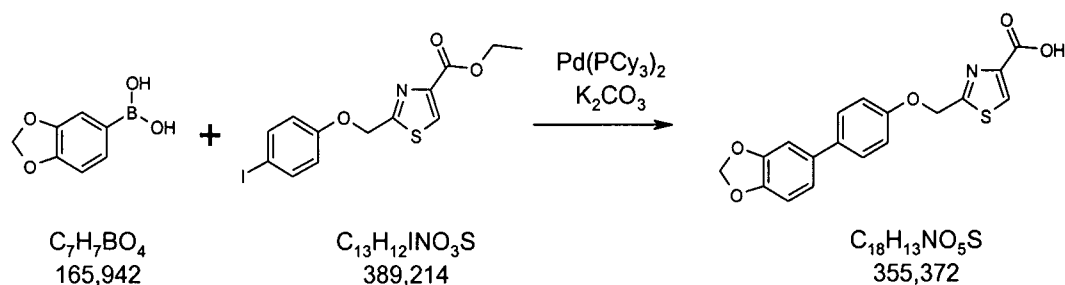
10 Ejemplo 21: ácido 2-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloxime-
til)-tiazol-4-carboxílico



Se prepara una primera solución patrón que contiene el
2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del
15 producto intermedio 2; 1,56 g, 4 mmoles), bis(tri-ciclohexil-
fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc.,
Newburyport, MA; 140 mg, 0,21 mmoles) y dioxano (aproximada-
mente 82 ml). Se prepara una segunda solución patrón que
contiene carbonato potásico (1,66 g, 12 mmoles) y agua (apro-
20 ximadamente 8,2 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos

y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a un vial de reacción que contiene el ácido 3-acetamidobencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE; 107 mg, 0,6 mmoles). Se calienta la mezcla en un microondas a 170 °C durante 25 min. Se añade HCl 1 M (0,1 ml) a cada vial, se pasa la solución a través de una columna de gel de sílice (1 g de gel de sílice) y lava con dimetilacetamida (2 x 1 ml). Se concentra la solución hasta sequedad, obteniéndose el ácido 2-(3'-acetilamino-bifenil-4-il-oximetil)-tiazol-4-carboxílico. Espectro de masas $MH^+ = 369$.

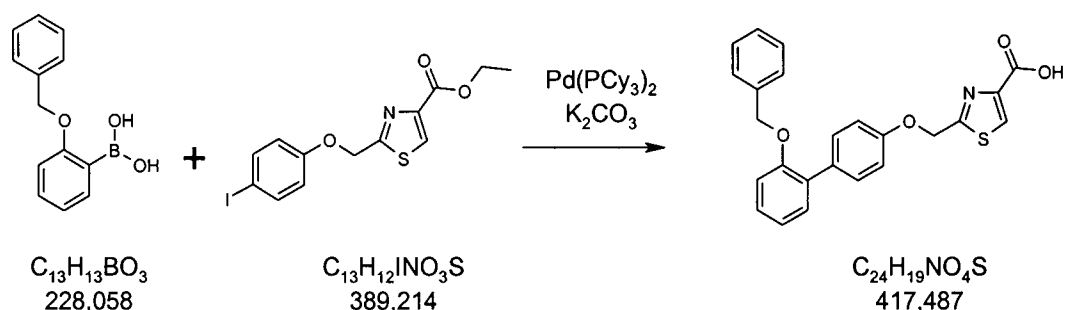
Ejemplo 22: ácido 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se añade una solución de 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2; 75 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (4 ml) a un tubo de reacción que contiene el ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE; 100 mg, 0,6 mmoles). Se añade una solución de carbonato potásico (80 mg, 0,6 mmoles) en agua (0,4 ml) y se desgasifica la mezcla. Se añade una solución de bis(triciclohexilfosfina)-paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 7 mg, 0,01 mmoles) en dioxano (0,5 ml) y se calienta el tubo a 170 °C durante 25 min en un horno

microondas. Se acidifica la solución, se filtra a través de gel de sílice, se concentra y se tritura con metanol acuoso, obteniéndose el ácido 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoxime-til)-tiazol-4-carboxílico. Espectro de masas $MH^+ = 356$.

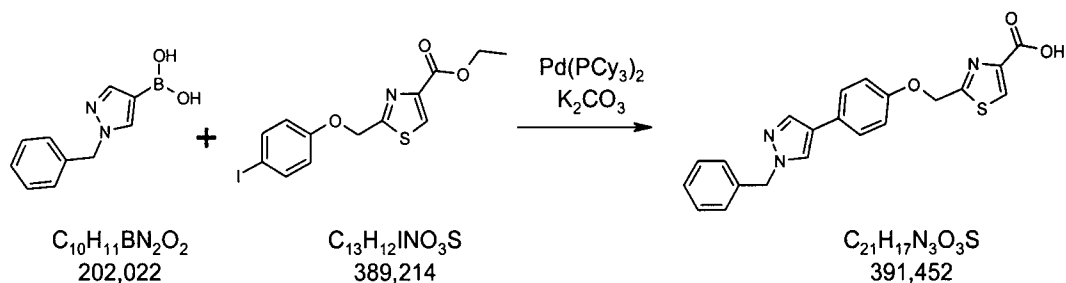
5 Ejemplo 23: ácido 2-(2'-benciloxi-bifenil-4-iloxime-til)-tiazol-4-carboxílico



Se prepara una primera solución patrón que contiene 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del pro-
 10 ducto intermedio 2; 1,72 g, 4,4 mmoles), bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 154 mg, 0,23 mmoles) y dioxano (aproximadamente 90 ml). Se prepara una segunda solución patrón que contiene carbonato potásico (1,826 g, 13,2 mmoles) y agua (aproxima-
 15 damente 9 ml). Se someten las soluciones a ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a un vial de reacción que contiene el ácido (2-benciloxifenil)borónico (suministrado por Aldrich
 20 Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 260 mg, 0,4 mmoles). Se calienta la mezcla en a 170 °C durante 25 min en un horno microondas y después se pasa a través de una columna de gel de sílice (1 g de gel de sílice) y se lava con dimetilaceta-

mida (2 x 1 ml). Se eliminan los disolventes en el Genevac, obteniéndose el ácido 2-(2'-benciloxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico. Espectro de masas $MH^+ = 418$.

Ejemplo 24: ácido 2-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-feno-
5 ximetil]-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-feno-

fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento

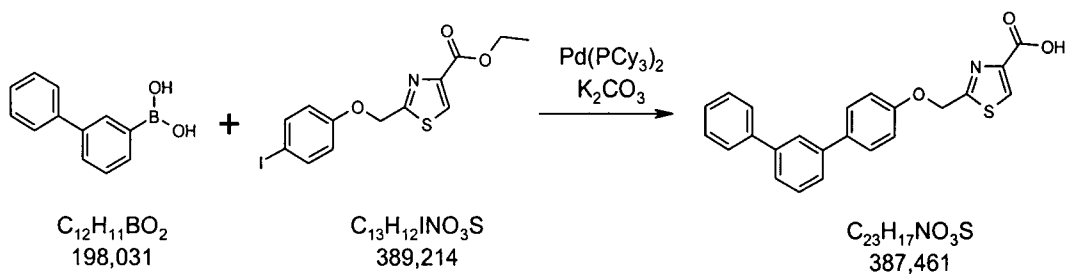
general 2 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-

10 carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido

1-bencil-1h-pirazol-4-borónico (suministrado por Frontier

Scientific, Inc., Logan, UT). Espectro de masas $MH^+ = 392$.

Ejemplo 25: ácido 2-([1,1',3',1'']terfenil-4-iloxime-
15 til)-tiazol-4-carboxílico



Se añade una solución de 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-

4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2; 71 mg, 0,2

mmoles) en dioxano (3,5 ml) a un tubo de reacción que

contiene el ácido bifenil-3-borónico (suministrado por

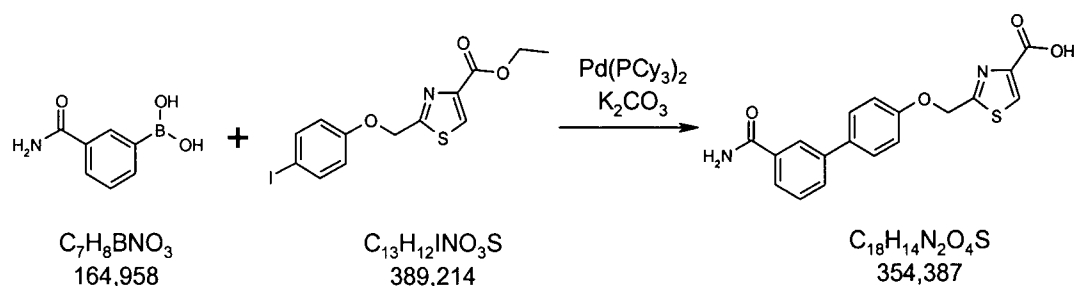
Lancaster Synthesis Ltd., Morecambe, UK; 119 mg, 0,6 mmoles). Se añade una solución de carbonato potásico (74 mg, 0,5 mmoles) en agua (0,4 ml) y se desgasifica la mezcla. Se añade una solución de bis(triciclohexilfosfina)-paladio (suminis-

5 trado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 7 mg, 0,01 mmoles) en dioxano (0,5 ml) y se calienta el tubo en un horno microondas a 170 °C durante 25 min. Se añade ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y se pasa la mezcla a través de una columna de gel de sílice (1 g de gel de sílice) y se lava

10 con dimetilacetamida (2 x 1 ml). Se concentra el líquido filtrado hasta sequedad y se tritura la goma resultante dos veces con metanol acuoso del 50%, obteniéndose el ácido 2-([1,1',3',1'']terfenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico.

Espectro de masas $MH^+ = 388$

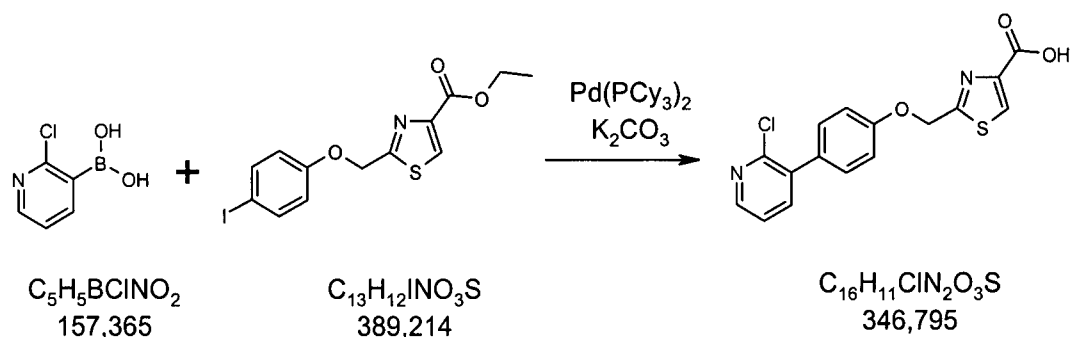
15 Ejemplo 26: ácido 2-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloxime-
til)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento

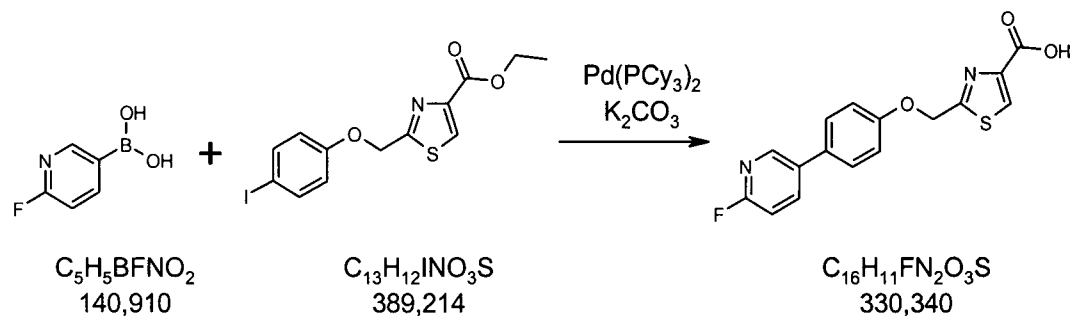
20 general 2 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido (3-aminocarbonilfenil)borónico (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK). Espectro de masas $MH^+ = 355$.

Ejemplo 27: ácido 2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoxime-
til]-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-
5 fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento
descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 23 a
partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de
etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 2-cloropi-
ridina-3-borónico (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd.,
10 Morecambe, UK). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 347$.

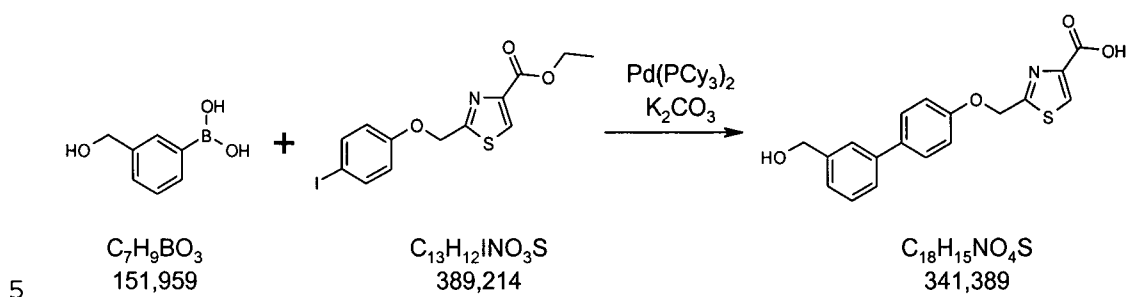
Ejemplo 28: ácido 2-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoxime-
til]-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-
15 fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento
descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 23 a
partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de
etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 2-fluorpiri-

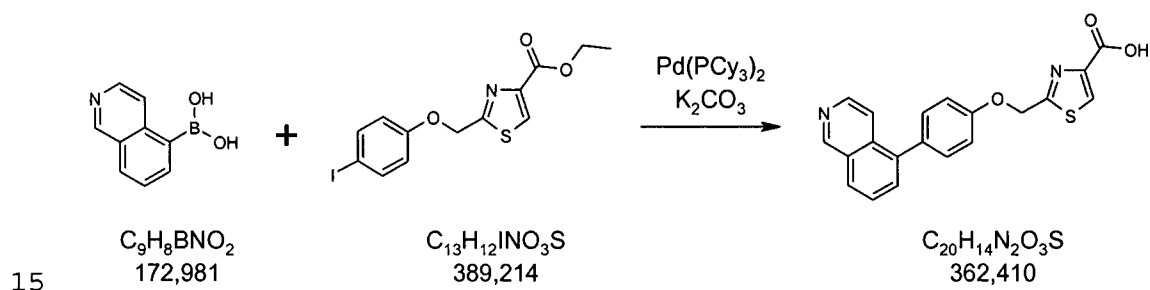
dina-5-borónico (suministrado por Frontier Scientific, Inc., Logan, UT). Espectro de masas $MH^+ = 331$.

Ejemplo 29: ácido 2-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 22 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $MH^+ = 342$.

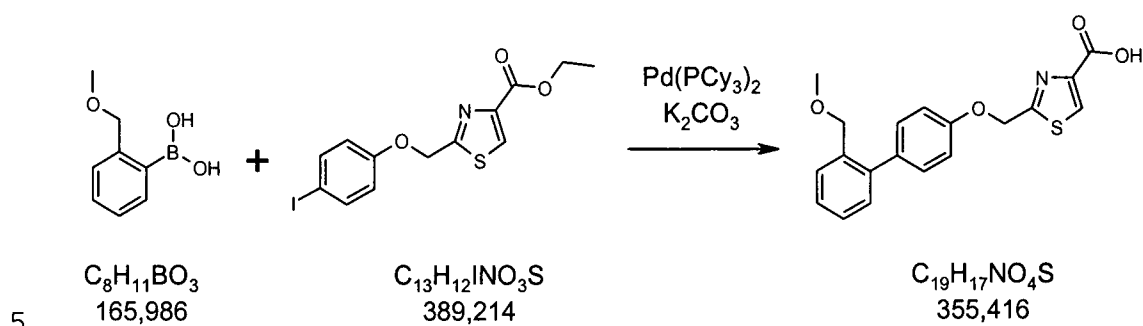
Ejemplo 30: ácido 2-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general 2 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 5-isoquinolina-

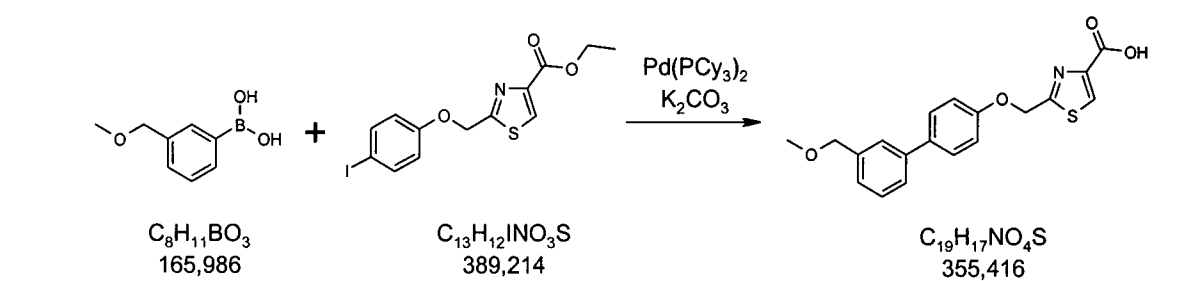
borónico (suministrado por Frontier Scientific, Inc., Logan, UT). Espectro de masas $MH^+ = 363$.

Ejemplo 31: ácido 2-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloxime-
til)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general 2 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 2-metoximetilfenilborónico (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK). Espectro de masas $MH^+ = 356$.

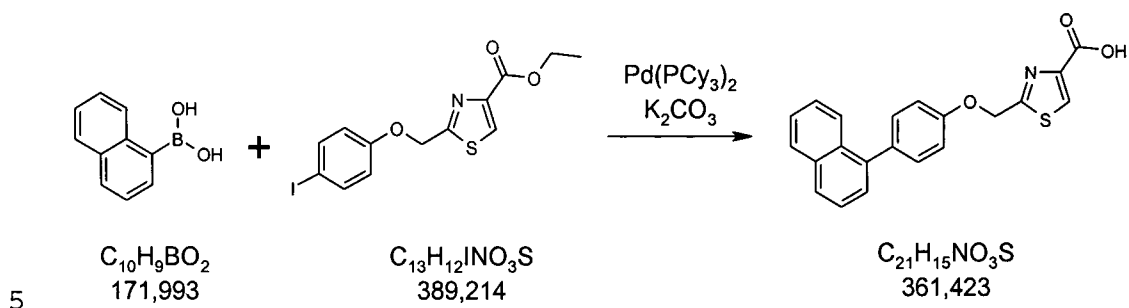
Ejemplo 32: ácido 2-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloxime-
til)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento general 2 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 3-

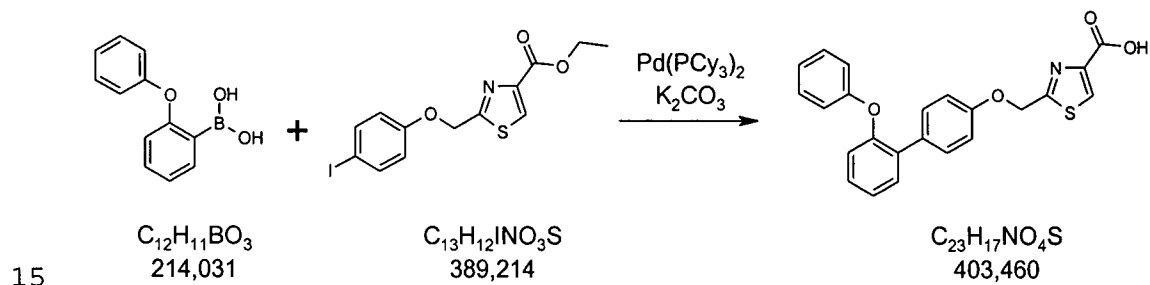
metoximetilfenilborónico (suministrado por Digital Specialty Chemicals, Inc., Dublín, NH). Espectro de masas $MH^+ = 356$.

Ejemplo 33: ácido 2-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 22 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 1-naftalenoborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $MH^+ = 362$.

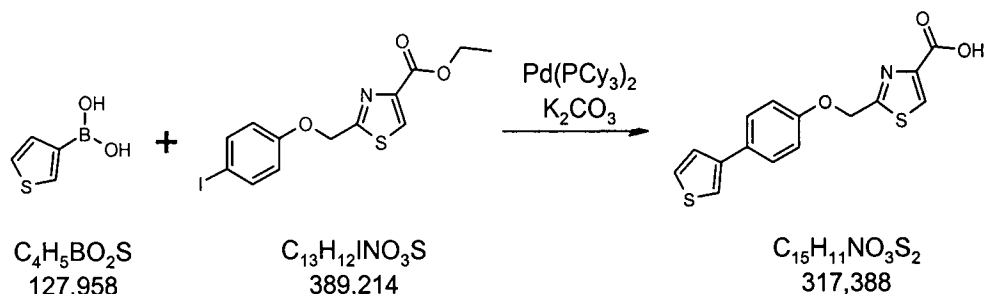
Ejemplo 34: ácido 2-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se obtiene el ácido 2-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 25 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del

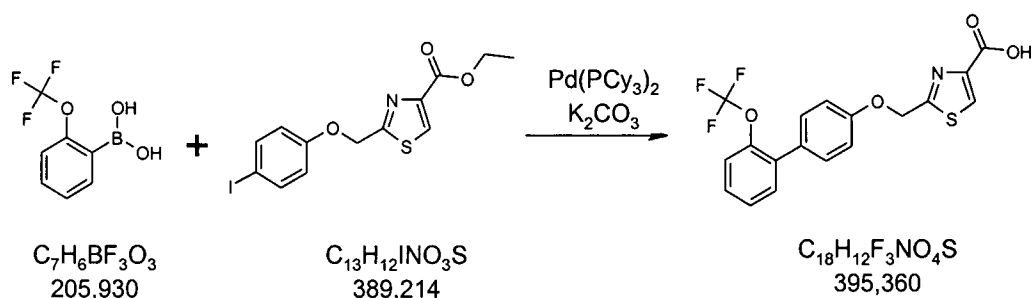
producto intermedio 2) y del ácido (2-fenoxi)fenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $MH^+ = 404$.

Ejemplo 35: ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico



Se desgasifica con nitrógeno una solución de 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2; 78 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (2 ml) y entonces se añade a un vial de reacción que contiene el ácido tiofeno-3-borónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Se somete la solución a ultrasonidos y se desgasifica y se le añade una solución de carbonato potásico (1,5 M, 0,4 ml) y después el bis(tri-ciclo-hexilfosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA; 7 mg, 0,01 mmoles). Se desgasifica la mezcla y se calienta a 170 °C durante 25 min en un horno microondas. Se concentra la mezcla reaccionante en el Genevac, obteniéndose el ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico. Espectro de masas $MH^+ = 318$.

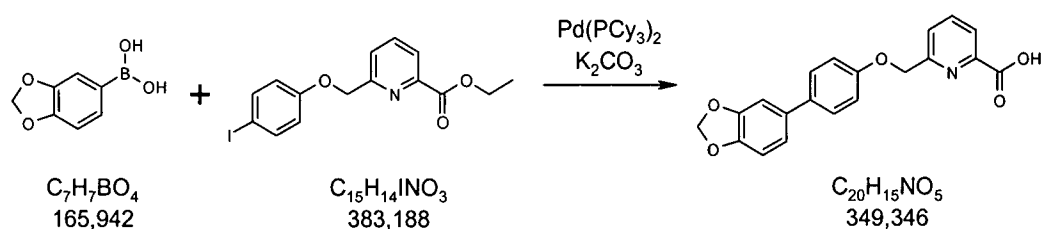
Ejemplo 36: ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloxi-
metil)-tiazol-4-carboxílico



5 Se obtiene el ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 21 a partir del 2-(4-yodo-fenoximetil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (del producto intermedio 2) y del ácido 2-(trifluor-

10 metoxi)bencenoborónico (suministrado por Apin Chemicals Ltd., Abingdon, UK). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 396$.

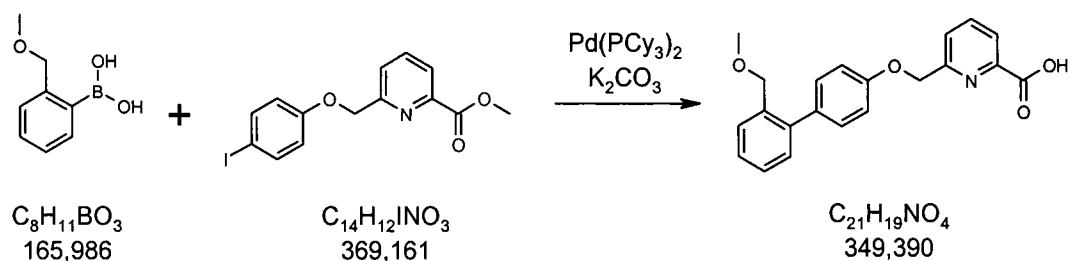
Ejemplo 37: ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoxi-
metil)-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico aplicando el procedimiento general 3 a partir del 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de etilo (del producto intermedio 3) y del ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark,

20 DE). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 350$.

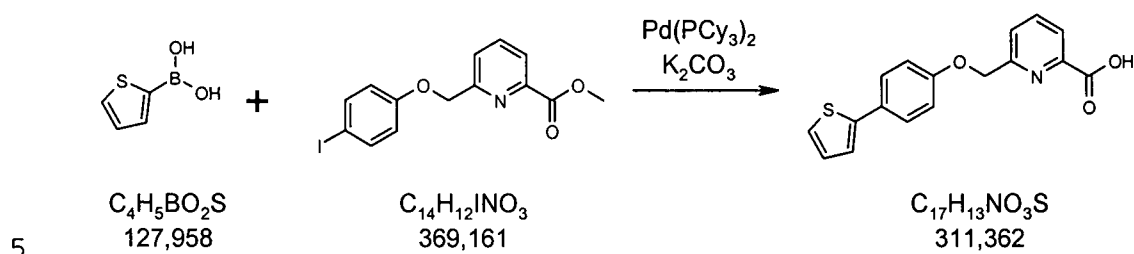
Ejemplo 38: ácido 6-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloxime-
til)-piridina-2-carboxílico



Se prepara una primera solución patrón que contiene el
 5 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de metilo (del
 producto intermedio 5; 1,77 g, 4,8 mmoles), bis(tri-ciclo-
 hexil-fosfina)paladio (suministrado por Strem Chemicals,
 Inc., Newburyport, MA; 168 mg, 0,25 mmoles) y dioxano
 (aproximadamente 100 ml). Se prepara una segunda solución
 10 patrón que contiene carbonato potásico (1,99 g, 14,4 mmoles)
 y agua (aproximadamente 10 ml). Se someten las soluciones a
 ultrasonidos y se desgasifican por borboteo de gas nitrógeno
 a través de ellas. Se añaden 4 ml de la primera solución
 patrón y 0,4 ml de la segunda solución patrón a un tubo de
 15 reacción que contiene el ácido 2-metoximetil-fenilborónico
 (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK; 100
 mg, 0,6 mmoles). Se calienta la mezcla en a 170 °C durante 25
 min en un horno microondas y después se le añade una solución
 1 M de KOH (1 equivalente) y se calienta la mezcla reaccio-
 20 nante en el microondas a 120°C durante 10 minutos, a 130°C
 durante 10 minutos y a 170 °C durante una hora. Se filtra la
 mezcla reaccionante a través de una columna de gel de sílice
 (1 g) y se lava con dimetilacetamida (2 x 1 ml). Se evapora
 el disolvente, obteniéndose el ácido 6-(2'-metoximetil-

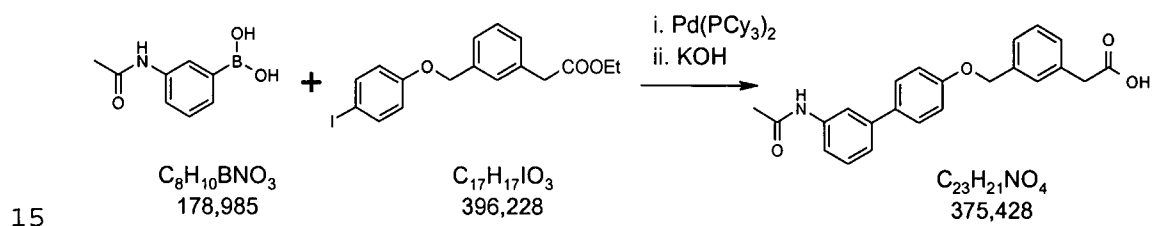
bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico. Espectro de masas $MH^+ = 350$.

Ejemplo 39: ácido 6-(4-tiofen-2-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico



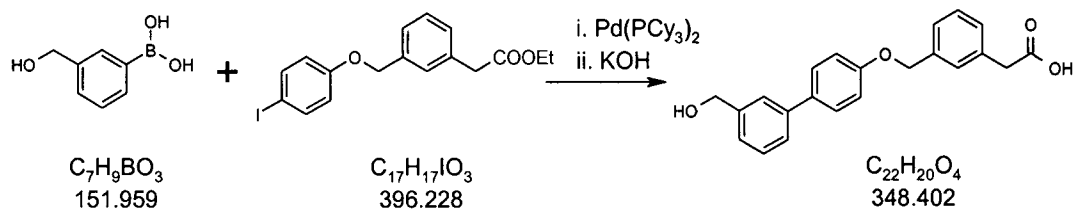
Se obtiene el ácido 6-(4-tiofen-2-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención del ejemplo 38 a partir del 6-(4-yodo-fenoximetil)-piridina-2-carboxilato de metilo (del producto intermedio 5) y del ácido 2-metoximetilfenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $MH^+ = 312$.

Ejemplo 40: ácido [3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético



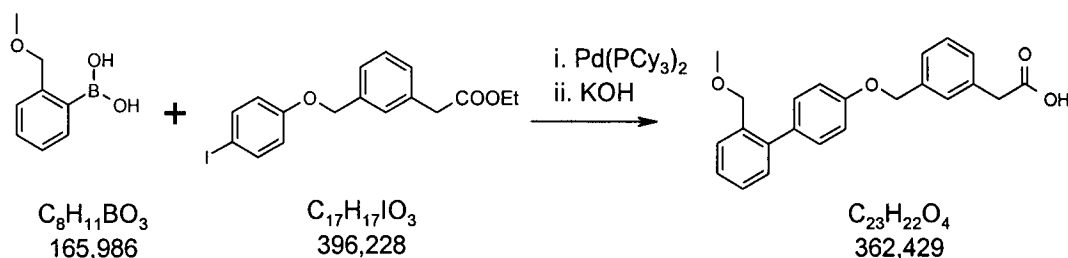
Se obtiene el ácido [3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético aplicando el procedimiento general 5 a partir del [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo (del producto intermedio 4) y del ácido 3-acetamidoben- cenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE). Espectro de masas $MH^+ = 376$.

Ejemplo 41: ácido [3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloxi-
metil)-fenil]-acético



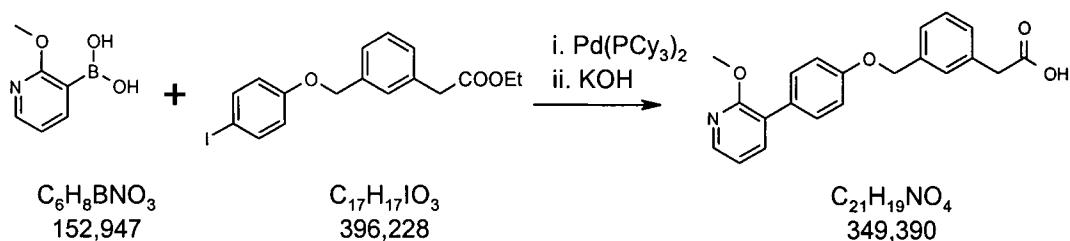
Se obtiene el ácido [3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-
5 iloximetil)-fenil]-acético aplicando el procedimiento general
5 a partir del [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de
etilo (del producto intermedio 4) y del ácido 3-(hidroxime-
til)fenilborónico (suministrado por Aldrich Chemical Company,
Inc., Milwaukee, WI). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 349$.

10 Ejemplo 42: ácido [3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloxi-
metil)-fenil]-acético



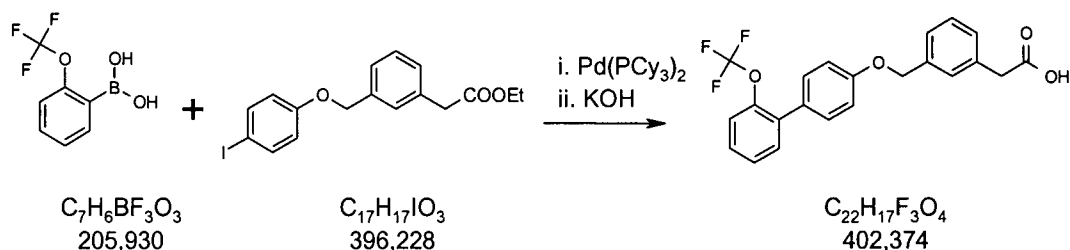
Se obtiene el ácido [3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloxi-
metil)-fenil]-acético aplicando el procedimiento general 4 a
15 partir del [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo
(del producto intermedio 4) y del ácido 2-metoximetilfenil-
borónico (suministrado por Apollo Scientific Ltd., Stockport,
UK). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 363$.

Ejemplo 43: ácido {3-[4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi-
metil]-fenil}-acético



Se obtiene el ácido {3-[4-(2-metoxi-piridin-3-il)-feno-
5 ximetil]-fenil}-acético aplicando el procedimiento general 4
a partir del [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de etilo
(del producto intermedio 4) y del ácido 2-metoxi-piridina-3-
borónico (suministrado por Lancaster Synthesis Ltd.,
Lancashire, UK). Espectro de masas $\text{MH}^+ = 350$.

10 Ejemplo 44: ácido [3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-il-
oximetil)-fenil]-acético



Se obtiene el ácido [3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-
iloximetil)-fenil]-acético aplicando el procedimiento general
15 5 a partir del [3-(4-yodo-fenoximetil)-fenil]-acetato de
etilo (del producto intermedio 4) y del ácido 2-(trifluor-
metoxi)bencenoborónico (ASDI Incorporated, Newark, DE).
Espectro de masas $\text{MH}^+ = 403$.

Ensayo de la glucógeno-sintasa (GS)

Los siguientes ensayos se realizan con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

En una placa de ensayo de poliestireno de 384 hoyos (BD Biosciences) se introducen en cada hoyo doce μ l de solución de sustrato que contiene glucógeno (4,32 mg/ml), UDP-glucosa 21,6 mM, fosfo(enol)piruvato 21,6 mM y NADH 2,7 mM en tampón glicil-glicina 30 mM, pH 7,3. La solución del compuesto (8 μ l/hoyo) se añade a la placa de ensayo (columnas 5-24) en varias concentraciones (0-57 μ M) en glicilglicina 30 mM, pH 7,3, KCl 40 mM, MgCl₂ 20 mM más un 9,2 % de DMSO. Se añade a la placa de ensayo (columnas 3-24) la solución de la enzima (12 μ l/hoyo) que contiene la glucógeno-sintasa (16,88 μ g/ml), la piruvato-quinasa (0,27 mg/ml), la lactato-deshidrogenasa (0,27 mg/ml) en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, DTT 27 mM y albúmina de suero bovino (BSA, 0,2 mg/ml). Como control en blanco se añade a los hoyos de la mitad superior de las columnas 1-2 una solución de enzima sin glucógeno-sintasa. A los hoyos de la mitad inferior de las columnas 1-2 se añade un activador conocido, el glucosa-6-fosfato (18,9 mM) además de la solución de la enzima. Se incuba la mezcla reaccionante a 37 °C. A continuación se lee la absorbancia de la placa de ensayo a 340 nm en un aparato lector del tipo Tecan Ultra cada 3 minutos hasta un total de 30 minutos.

Se calcula la actividad de la enzima (con o sin compuesto) por la velocidad de reacción y se representa por el cambio de densidad óptica (Δ OD) por minuto. La estimulación porcentual de la actividad de la glucógeno-sintasa provocada

por un compuesto en varias concentraciones se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de estimulación} = 100 * R_s/R_t,$$

5 en la que R_s es la velocidad de reacción de la enzima en presencia del compuesto y R_t es la velocidad de reacción de la enzima en ausencia del compuesto.

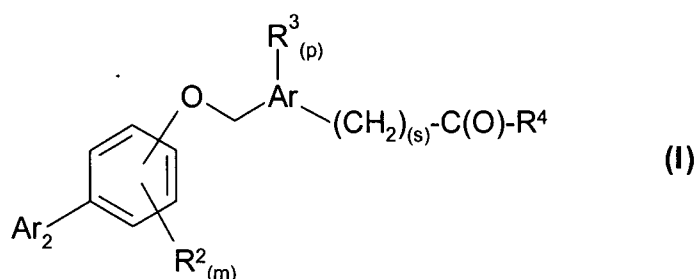
SC2.0 se define como la concentración de compuesto que se requiere para estimular en un 200% de la actividad de la enzima.

10 Los compuestos de los ejemplos presentan actividades SC2.0 inferiores a 30 μM . En la siguiente tabla se recogen algunas actividades SC2.0 específicas:

Ejemplo	Actividad (SC2.0) [μM]
8	4,7
10	9,3
36	6,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin sustituir elegido
entre el grupo formado por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, fu-
ran-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1-naftilo,
pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-
10 ilo, tiofen-3-ilo y fenilo, y que, cuando está susti-
tuido, los sustituyentes se eligen entre el grupo forma-
do por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi,
halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior,
alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi
15 inferior y trifluor-metoxi;
R² y R³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo
formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor-
metilo, halógeno, hidroxil, amino, alquilamino, dialquil-
amino, ciano y nitro;
20 R⁴ es hidroxil o un aminoácido unido mediante el átomo de
nitrógeno del aminoácido;
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
p es 0, 1 ó 2 y
s es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
con la condición de que si Ar_2 es fenilo, el anillo fenilo
esté sustituido por lo menos por un sustituyente elegido
entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo,
5 benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-
alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y
trifluormetoxi y

si Ar_2 es fenilo, no haya dos sustituyentes alquilo inferior
que ocupen la posición orto con respecto al punto de
10 unión del anillo Ar_2 .

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindi-
cación 1, en la que Ar_2 es un anillo cíclico sustituido o sin
sustituir elegido entre el grupo formado por benzo[1,3]di-
oxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo,
15 1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo,
tiofen-2-ilo, y tiofen-3-ilo, y que, cuando está sustituido,
los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por aceta-
mido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi, halógeno, hidroxil-
alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo
20 inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi inferior y trifluor-metoxi.

3. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar_2 es piridin-3-ilo.

4. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera
de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que Ar_2 es piridin-3-
25 ilo sustituido por halógeno.

5. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindica-
ciones 1 ó 2, en la que Ar_2 es 1-naftilo.

6. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

7. El compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que Ar₂ es tiofen-3-ilo.

5 8. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Ar₂ es fenilo sustituido por lo menos por un sustituyente elegido entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, benciloxi, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y
10 trifluormetoxi.

9. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo sustituido en la posición meta por acetamido, aminocarbonilo o hidroximetilo.

15 10. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo sustituido en la posición orto por trifluormetoxi.

11. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que Ar₂ es fenilo
20 sustituido en la posición orto por metoximetilo, benciloxi o fenoxi.

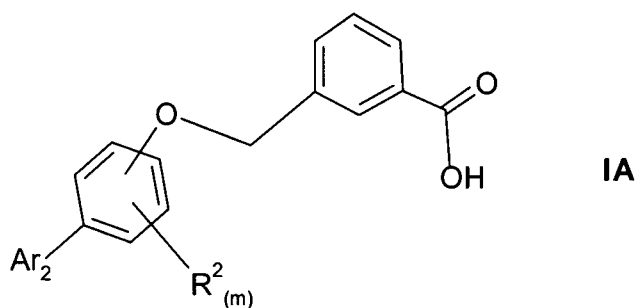
12. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que Ar se elige entre el grupo formado por fenilo, tiazolilo y piridilo.

25 13. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que p es 0.

14. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que R⁴ es hidrógeno.

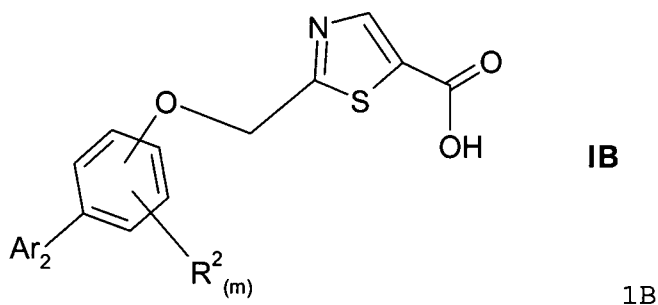
15. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que s es 0.

16. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



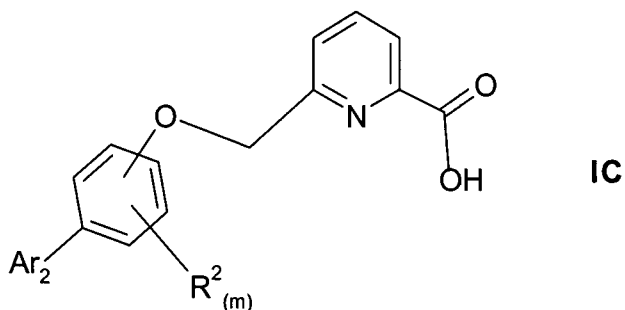
en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

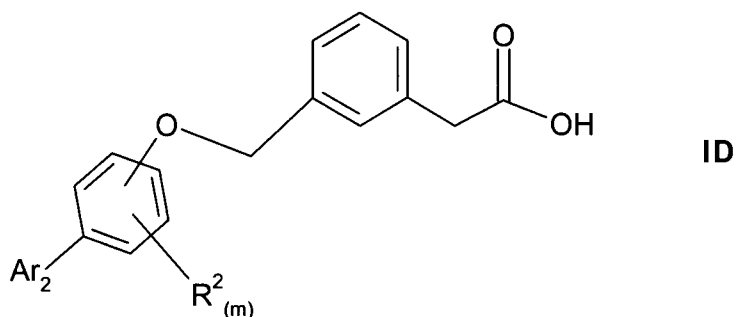
18. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 19. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que Ar_2 , R^2 y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

- 10 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

ácido 3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

ácido 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-benzoico;

- 15 ácido 3-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;

ácido 3-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;

ácido 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;

ácido 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenoximetil]-benzoico;

- ácido 3-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
ácido 3-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-benzoico;
ácido 3-(4-furan-2-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
5 ácido 3-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
10 ácido 3-(3'-pirazol-1-il-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-piridin-3-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-benzoico;
ácido 3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
ácido 3-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoico;
15 ácido 2-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carbo-
xílico;
ácido 2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carbo-
xílico;
ácido 2-(2'-benciloxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxí-
20 lico;
ácido 2-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-fenoximetil]-tiazol-4-
carboxílico;
ácido 2-([1,1',3',1'']terfenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carbo-
xílico;
25 ácido 2-(3'-carbamoil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carbo-
xílico;
ácido 2-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-car-
boxílico;

- ácido 2-[4-(6-fluor-piridin-3-il)-fenoximetil]-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(4-isoquinolin-5-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(3'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-(4-naftalen-1-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenoximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;
- ácido 6-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-piridina-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-(4-tiofen-2-il-fenoximetil)-piridina-2-carboxílico;
- ácido [3-(3'-acetilamino-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;
- ácido [3-(3'-hidroximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;
- 25 ácido [3-(2'-metoximetil-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

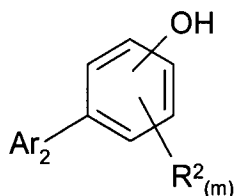
ácido {3-[4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoximetil]-fenil}-acético;

ácido [3-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-iloximetil)-fenil]-acético;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

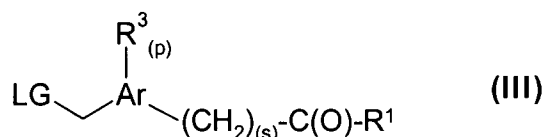


(II)

10

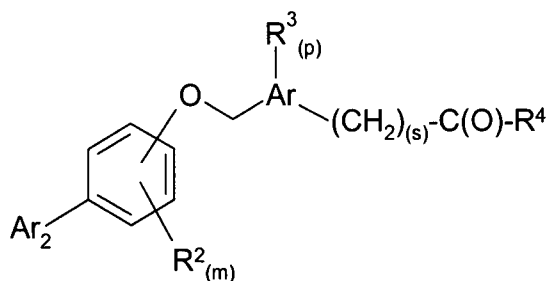
en la que Ar_2 , R^1 , R^2 , m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

15 en la que Ar, R^3 , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, LG significa un grupo saliente del tipo cloro, bromo o yodo y R^1 significa un grupo protector, y a continuación clivar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



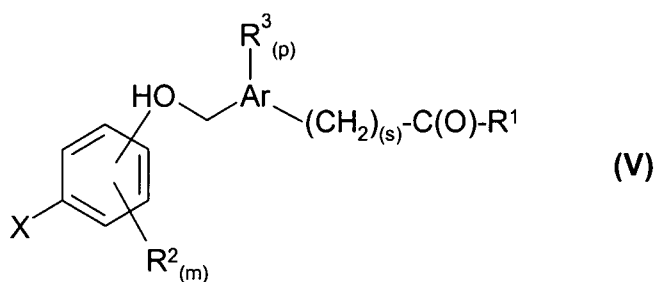
(II)

en la que R^4 significa hidroxilo, y Ar , Ar_2 , R^2 , R^3 , m , n , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y opcionalmente en hacer reaccionar este compuesto con un éster de un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación eliminar este grupo protector, para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R^4 es un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno del aminoácido, o como alternativa,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

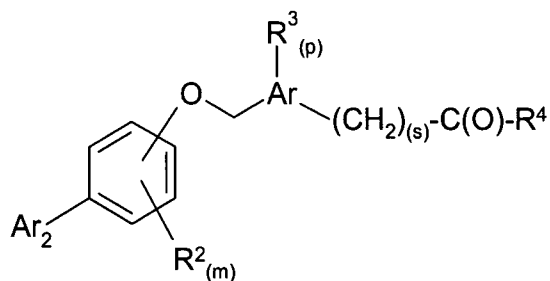


en la que Ar_2 tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y significa $\text{B}(\text{OH})_2$, en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio (0), con un compuesto de la fórmula (V)



en la que Ar , R^2 , R^3 , m , p y s tienen los significados definidos en la reivindicación 1, X significa un grupo saliente del tipo bromo, yodo o triflato, y R^1 significa un

grupo protector, y a continuación clivar el grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula (I)



(II)

en la que R⁴ significa hidroxil, y Ar, R², R³, m, n, p y s
5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y
opcionalmente hacer reaccionar este compuesto con un éster de
un aminoácido en presencia de EDC y DMAP y a continuación
clivar este grupo éster para obtener un compuesto de la
fórmula I, en la que R⁴ es un aminoácido unido mediante el
10 átomo de nitrógeno del aminoácido.

22. Una composición farmacéutica que contiene un com-
puesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 20, junto con un excipiente y/o adyuvante
farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-24-370
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por W. Montgomery
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el 27 de septiembre de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 05032487-4
9. Sello/Estampilla
Sello
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

Aut.
856114
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 2177/98 MIN JUSTICIA
UNITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASURE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 28 A 11:27
Bam
JEFE DE LA OFICINA DE
PATENTES Y MARCAS
BOGOTÁ D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

21 de septiembre de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 15 de febrero de 2005.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

15 de febrero de 2005 8:56 AM LEY DE PATENTES DE ROCHE No. 2172

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

CARATULA DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 22851 US

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere:

1) Paul Gillespie

2) Robert Alan Goodnow, Jr.

3) Jefferson Wright Tilley

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna: _____

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte
que cede? ☐ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Cesión ☐ Fusión

☐ Acuerdo de Seguridad

☐ Cambio de Nombre

☐ Otro

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal: 07110

Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales:

Sí ☐ No ☒

Fecha de Ejecución: 3 de diciembre de 2004

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s)

B. Patente No. (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. 60/633.133 PRESENTADA: 3 de diciembre de 2004

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: UNA

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal:

07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

(firma: ilegible)

15 de febrero de 2005

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CONTACTO: Bettayann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 015715 FRAME: 0823

15 de febrero de 2005 8:56 AM LEY DE PATENTES DE ROCHE No. 2172

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 22851 US1

TRASPASO

POR CUANTO, NOSOTROS,

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley

(Cedentes), hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 22851 US, llamada

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENO CARBOXILICOS COMO ACTIVADORES
DE LA GLUCOGENO-SINTASA**

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su domicilio social en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes, sucesores legales de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 22851 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de

patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitándose a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda a dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestra firma y sello este día 3 de diciembre de 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

(firma: ilegible)
Paul Gillespie

(firma: ilegible)
Robert Alan Goodnow

(firma: ilegible)
Jefferson Wright Tilley

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 3 de diciembre de 2004, comparecieron personalmente ante mí Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley quienes sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior, quienes reconocieron que ellos ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados.

148540

(firma: ilegible)

BettyAnn Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

REGISTRADO: 02/15/2005

PATENTE

REEL: 015715 FRAME: 0825

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de mayo de 2007, 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 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

C150 1-E
J

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

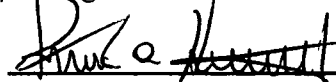
6. the twenty-seventh of September, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05032487-4

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

A 1368223



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 21, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
FEBRUARY 15, 2005.**

By Authority of the

**Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

FEB. 15. 2005 8:56AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2172 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 22851 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Paul Gillespie
- 2) Robert Alan Goodnow, Jr.
- 3) Jefferson Wright Tilley

Additional name(s) of conveying
party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
- ☐ Security Agreement ☐ Change of Name
- ☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: December 3, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/633,133

FILED: December 3, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700154297

PATENT
REEL: 015715 FRAME: 0822

CH 340.00 082625 60633133

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

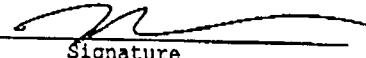
8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI
Name of Person Signing
SignatureFEBRUARY 15, 2005
Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

64789

PATENT
REEL: 015715 FRAME: 0823

749

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22851 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22851 US, entitled

DIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE ACTIVATORS

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22851 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing

PATENT

REEL: 015715 FRAME: 0824

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 3rd day of December, 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Paul Gillespie
Paul Gillespie

Jeff- Wright Tilley
Jefferson Wright Tilley

Robert Alan Goodnow, Jr.
Robert Alan Goodnow, Jr.

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 3, 2004, before me personally appeared

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

148540

Bettyann Hedemus
BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/15/2008



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-24-371
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por T. Wallace
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el 27 de septiembre de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8. No. 05032487-11
9. Sello/Estampilla
Sello
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
[Signature]
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

2007 MAY 28 A 11:27
SE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
PATENTES
Y MARCAS
EXTENSIONES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
POR TEXTO

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de septiembre de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 15 de febrero de 2005.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

W. MONTGOMERY

Funcionario que Certifica

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

CARATULA DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 22851 US

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Hoffmann-La Roche Inc.

Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección Interna: Una sociedad suiza

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte
que cede? ___ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:

Dirección: 124 Grenzacherstrasse

☒ Cesión ___ Fusión

CH-4070

___ Acuerdo de Seguridad

Ciudad: Basilea, Suiza

___ Cambio de Nombre

___ Otro

Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales:

Fecha de Ejecución: 20 de diciembre de 2004

Sí ___ No ☒

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s)

B. Patente No. (s)

USSN 60/633.133

PRESENTADA: 3 de diciembre de 2004

¿Se adjuntan números adicionales? ___ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con comprendidas: UNA 6. Número total de solicitudes y patentes

este documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal:

07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

X Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

X Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

(firma: ilegible)

15 de febrero de 2004

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CONTACTO: Bettayann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 015716 FRAME: 0657

Expediente Caso No. 22851 US1

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio social en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/633.133, presentada el 3 de diciembre de 2004, llamada

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENO CARBOXILICOS COMO ACTIVADORES
DE LA GLUCOGENO-SINTASA**

por Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/633.133, como prioridad; y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el

3 de diciembre de 2004 por Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley.

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo un tratado o convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE.UU. anterior cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escrito adicional así como desempeñar una acción adicional necesaria para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Fecha: 20 de diciembre de 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Por: (firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

PATENTE

REEL: 015716 FRAME: 0658

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 20 de diciembre de 2004, ante mí, compareció personalmente George W. Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente.

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello seco notarial.

PATENTE

REGISTRADO: 02/15/2005

REEL: 015716 FRAME: 0659

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de mayo de 2007, 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

COO 125906

21

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-seventh of September, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05032487-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

A 1368224



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 16, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 15, 2005.**

By Authority of the

**Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

FEB. 15. 2005 9:57AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2173 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

CASE 22851 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Hoffmann-La Roche Inc.

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Internal Address: A SWISS COMPANY

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name

☐ Other

Street Address: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070

Country: BASEL, SWITZERLAND

Execution Date: December 20, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

US 60/633,133

B. Patent No.(s)

FILED: December 3, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700154326

PATENT
REEL: 015716 FRAME: 0656

CH 340 00 002529 60634133

751

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).... \$. 40.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

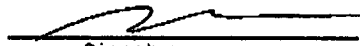
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

Name of Person Signing


SignatureFEBRUARY 15, 2004

Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

144841

PATENT
REEL: 015716 FRAME: 0657

267

Case Docket No. 22851 US**ASSIGNMENT**

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/633,133, filed on December 3, 2004, entitled

**DIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE
ACTIVATORS**

by Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/633,133, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on December 3, 2004 by Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley.

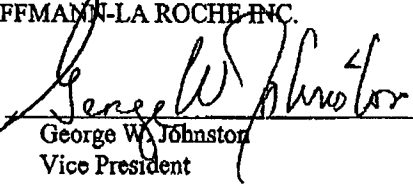
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: December 20, 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

George W. Johnston
Vice President

PATENT
REEL: 015716 FRAME: 0658

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 20, 2004, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of **Hoffmann-La Roche Inc.**, and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hedemus

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/15/2007



55386

RECORDED: 02/15/2005

PATENT
REEL: 015716 FRAME: 0659

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-24-368
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. ha sido firmado por H. L. Jackson
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el 14 de noviembre de 2005
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 06003887-2
- 9. Sello/Estampilla
Sello
- 10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
UES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
[Signature]
NITIA ESCOBAR DETAMAYO

856136
[Signature]
CLAYTON A. JOHNSON
DIRECTOR GENERAL
LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

2007 MAY 23 A 11:28
[Signature]
OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL
WASHINGTON, D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL CONTENIDO

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

04 de noviembre de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 05 de octubre de 2005.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

.... de 2005 4:30 PM LEY DE PATENTES DE ROCHE No. 3318

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

10-11-2005

103031192

Expediente Caso No. 22851 US1

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere:	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:
1) Paul Gillespie	Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.
2) Robert Alan Goodnow, Jr.	Dirección Interna: _____
3) Jefferson Wright Tilley	_____

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte que cede? ___ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:	Dirección: 340 Kingsland Street
☒ Cesión ___ Fusión	Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal: 07110
___ Acuerdo de Seguridad	Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales:
___ Cambio de Nombre	Sí ___ No ☒
___ Otro	

Fecha de Ejecución: 9 de septiembre de 2005

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s)

B. Patente No. (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. 60/715.527 PRESENTADA: 9 de septiembre de 2005

¿Se adjuntan números adicionales? ___ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con comprendidas: UNA

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

este documento:

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal:

07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$160.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

(firma: ilegible)

3 de octubre de 2005

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CONTACTO: Betteyann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 016636 FRAME: 0363

TRASPASO

POR CUANTO, NOSOTROS,

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley

(Cedentes), hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 22851, llamada

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENO CARBOXILICOS COMO ACTIVADORES
DE LA GLUCOGENO-SINTASA**

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su domicilio social en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes, sucesores legales de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 22851 US1 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado

internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitándose a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda a dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestra firma y sello este día 9 de septiembre de 2005.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

(firma: ilegible)
Paul Gillespie

(firma: ilegible)
Robert Alan Goodnow

(firma: ilegible)

Jefferson Wright Tilley

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El 9 de septiembre de 2005, comparecieron personalmente ante mí Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley quienes sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior, quienes reconocieron que ellos ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Notario Público de New Jersey

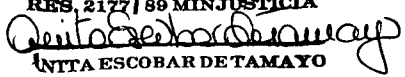
La Comisión Expira el 9/25/2007

REGISTRADO: 10/05/2005

PATENTE

REEL: 016636 FRAME: 0365

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de mayo de 2007, 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

25-11-2005

C

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

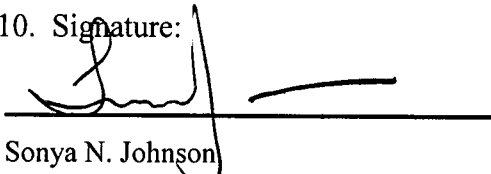
6. the fourteenth of November, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 06003887-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

A 1381034



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

November 04, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
October 05, 2005**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

1007 3. 2005 4:30PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 3313 P. 3

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

MRD 10/05/05

10-11-2005



103031192

Case Docket No. 22851 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Paul Gillespie
- 2) Robert Alan Goodnow, Jr.
- 3) Jefferson Wright Tilley

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes X No

3. Nature of conveyance:

- X Assignment ___ Merger
- ___ Security Agreement ___ Change of Name
- ___ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: September 9, 2005

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ___ No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/715,527

FILED: September 9, 2005

Additional numbers attached? ___ Yes X No

10/12/2005 DBYRNE 00000020 082525 60715527

01 FC:8021 40.00 DA
02 FC:8023 120.00 DA

PATENT
REEL: 016636 FRAME: 0362

274

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41) EXPEDITED \$160.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

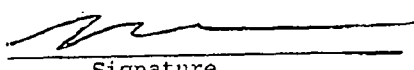
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

Name of Person Signing


SignatureOctober 3, 2005

Date

CONTACT: Bettyann HedemusTELEPHONE: (973) 235-4383FAX: (973) 235-2364Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

154955

PATENT
REEL: 016636 FRAME: 0363

235

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22851 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE,

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22851 US1, entitled

BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE ACTIVATORS

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22851 US1 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing

PATENT

REEL: 016636 FRAME: 0364

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 9th day of September, 2005.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Paul Gillespie
Paul Gillespie

Robert Alan Goodnow, Jr.
Robert Alan Goodnow, Jr.

Jefferson Wright Tilley
Jefferson Wright Tilley

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On September 9, 2005, before me personally appeared

Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

164386

Bettyann Hedenius
BETTYANN HEDENIUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-24-369
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. ha sido firmado por H. L. Jackson
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el 14 de noviembre de 2005
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 06003887-5
- 9. Sello/Estampilla
Sello
- 10. Firma: (ilegible)
Sonya N. Johnson

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DETAMAYO

Ante Escobar
856135

ASISTENTE DE
AUTENTICACIONES
EXTENSIONES

2007 MAY 29 A 11:28
Bam
OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL
WASHINGTON, D.C.

NO ASISTENTE
DE AUTENTICACIONES
TEL 1-877-777-7777

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

07 de noviembre de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 05 de octubre de 2005.

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

.... de 2005 4:31 PM LEY DE PATENTES DE ROCHE No. 3318

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

10-11-2005

103031191

Expediente Caso No. 22851 US1

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: Hoffmann-La Roche Inc.	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección Interna: Una sociedad suiza
--	--

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte que cede? ☐ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso: ☒ Cesión ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro	Dirección: 124 Grenzacherstrasse CH-4070 Ciudad: Basilea, Suiza Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales: Sí ☐ No ☒
--	--

Fecha de Ejecución: 21 de septiembre de 2005

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s)

B. Patente No. (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. 60/715.527 PRESENTADA: 9 de septiembre de 2005

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento:	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u>
---	--

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal:

07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$160.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI

(firma: ilegible)

3 de octubre de 2005

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CONTACTO: Betteyann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

FAX: (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: 4

REEL: 016636 FRAME: 0431

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/715.527, presentada el 9 de septiembre de 2005, llamada

**ACIDOS BIARILOXIMETILARENO CARBOXILICOS COMO ACTIVADORES
DE LA GLUCOGENO-SINTASA**

por Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/715.527, como prioridad; y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 9 de septiembre de 2005 por Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. y Jefferson Wright Tilley.

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo un tratado o convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE.UU. anterior cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escrito adicional así como desempeñar una acción adicional necesaria para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 21 de septiembre de 2005

Por: (firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

REEL: 016637 FRAME: 0432

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 21 de septiembre de 2005, ante mí, compareció personalmente George W. Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente.

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello seco notarial.

REGISTRADO: 10/05/2005

REEL: 016637 FRAME: 0433

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de mayo de 2007, 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

Case 224 10

2

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

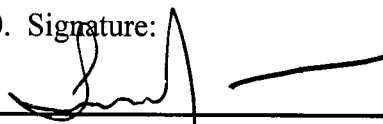
6. the fourteenth of November, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06003887-5

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sonya N. Johnson

A 1381037



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

November 07, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
October 05, 2005**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

Form PTO-1595
Pa 1 of 2U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

10-11-2005



103031191

MRD 10/05/05

CASE 22851 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Hoffmann-La Roche Inc.

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AGInternal Address: A SWISS COMPANYAdditional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes X No

3. Nature of conveyance:

XX Assignment ___ Merger
___ Security Agreement ___ Change of Name
___ Other

Street Address: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070Country: BASEL, SWITZERLANDExecution Date: September 21, 2005Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ___ No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/715,527

FILED: September 9, 2005

Additional numbers attached? ___ Yes X No

10/12/2005 DBYRNE 00000021 062525 60715527

01 FC:8021 40.00 DA
02 FC:8023 120.00 DA

REEL 016637 FRAME 0430

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41) EXPEDITED \$160.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

PATRICIA S. ROCHA-TRAMALONI
Name of Person Signing


Signature

OCTOBER 3, 2005
Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

165243

REEL 016637 FRAME 0431

Case Docket No. **22851 US1****ASSIGNMENT**

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/715,527, filed on September 9, 2005 entitled

**BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS AS GLYCOGEN SYNTHASE
ACTIVATORS**

by Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/715,527, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on September 9, 2005 by Paul Gillespie, Robert Alan Goodnow, Jr. and Jefferson Wright Tilley.

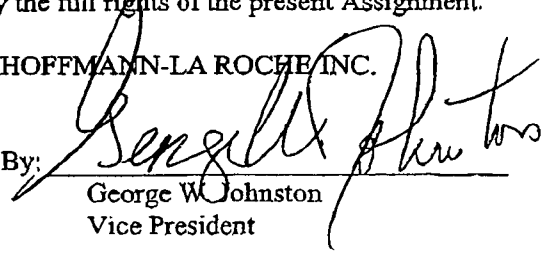
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: September 21, 2005

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

George W. Johnston
Vice President

REEL 016637 FRAME 0432

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
 State of New Jersey)
 County of Essex)

On September 21, 2005, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of **Hoffmann-La Roche Inc.**, and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hiedemus

BETTYANN HIEDEMUS
 NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
 Commission Expires 9/25/2007



55386

REEL 016637 FRAME 0433

RECORDED: 10/05/2005



No. 07-053855- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:29:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 290



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

291
297

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 I []
- ♦ 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 29 MAYO 2007

29 MAYO 2007

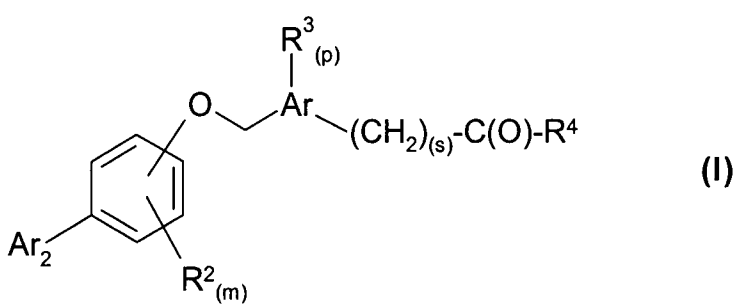
Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:	07-53855	(51) Int Cl:	C07D 319/08 A61K 31/197 A61P 3/10 ; 5/48
(22) Fecha de solicitud:	29-05-07	(71) Solicitante(s)	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/633,133	03/12/04	US
	60/715,527	09/09/05	US
		(72) Inventor(es)	GILLESPIE, Paul; GOODNOW, Robert, Alan, Jr. y TILLEY, Jefferson, Wright.
		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		03-07-07
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		24-11-05
	No. de solicitud PCT/EP2005/012555		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		08-06-06
	N° publicación:		WO 2006/058648 A3
(54) Titulo:	ÁCIDOS BIARILOXIMETILARENOCARBOXÍLICOS		

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

- Ar es un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático;
- Ar₂ es un anillo cíclico sustituido o sin sustituir elegido entre el grupo formado por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, furan-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 1-naftilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo y fenilo, y que, cuando está sustituido, los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, bencilo, benciloxi, halógeno, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, alcoxi inferior y trifluor-metoxi;
- R² y R³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, halógeno, hidroxil, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R^4 es hidroxilo o un aminoácido unido mediante el átomo de nitrógeno de un aminoácido;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2 y

s es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que si Ar_2 es fenilo, el anillo fenilo esté sustituido por lo menos por un

sustituyente elegido entre el grupo formado por acetamido, aminocarbonilo, benciloxi,

hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenoxi, fenilo, pirazol-1-ilo y

trifluormetoxi y

si Ar_2 es fenilo, no haya dos sustituyentes alquilo inferior que ocupen la posición orto con respecto al punto de unión del anillo Ar_2 .