PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-077067- -00000-0000
Fecha: 2007-07-27 16:44:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 338

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: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: JONES Robert M.; LEHMANN Juerg; WONG Amy Siu-Ting; HURST David y SHIN Young-jun. Dirección: 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130; 9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129; 12956 Cree Drive Poway, California 92064; 8082 Rancho Fanita Drive, Santee, California 92071 y 11051 Ice Skate Place, San Diego, California 92126. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000567 Fecha: 09/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/083491 A3 Fecha: 10/08/06

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

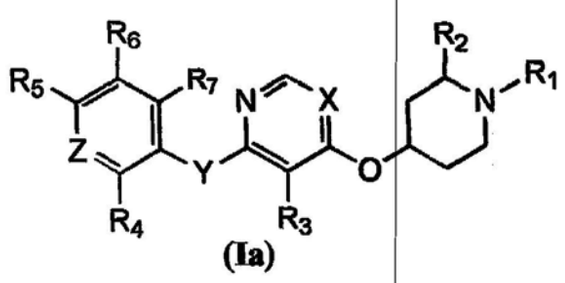
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	10/01/05	60/642,840

⑨ Comprobante de Pago No. 07 - 58.752 **Fecha:** 19-07-07

(10) **ANEXOS**

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

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(Ia)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077067- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:44:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 338

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,752
FECHA : JULIO 19 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092745	19/07/2007	10,960,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3 7

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

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

PODER

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

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

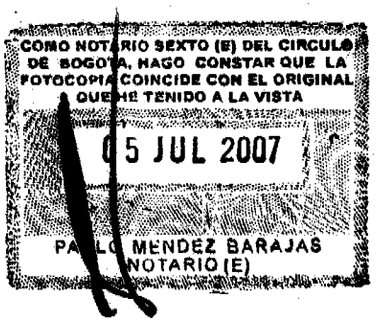
RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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

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

☒ a quien conozco personalmente – **O** – ☐ me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

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



5

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

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

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

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

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

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

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

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

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

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

El Signatario es Representante de:

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

5

6

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

Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

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

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

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2004 NOV 23 P 12:34

CERTIFICADO

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

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

6

APOSTILLA

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
288119
ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

2007 NOV 23 P 12:44
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Delaware

El Primer Estado Página 1

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

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 JUL 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

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

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

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

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

ARTICULO I.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

ARTICULO II.

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

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

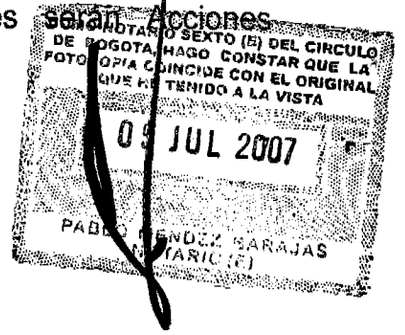
El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

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

ARTICULO IV.

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



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

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

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

ARTICULO V.



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

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

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



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

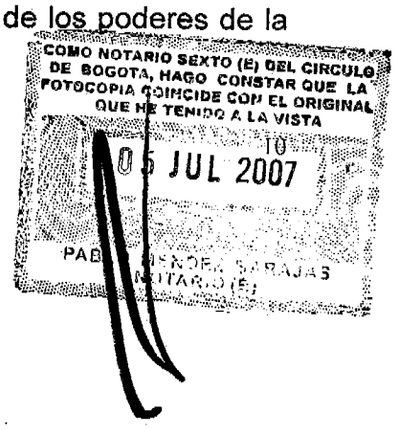
ARTICULO VI.

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

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

ARTICULO VII.

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



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

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

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

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

ARTICULO VIII.

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO [illegible]ENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

16

Los abajo firmados,

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

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

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transer, 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
8/9/04

The undersigned,

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

domiciled at

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

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

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

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

Given and signed this

SEP. 5

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MUNOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

16

17

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

10. *Signature*

Kevin Shelley

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
4 JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

NP-24 A (REV. 1-03)

17

19

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

Notary Public (Notario Público).

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

No. 5193

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

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

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

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474399
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2008

OPTIONAL SECTION
CAPACITY CLAIMED BY SIGNER
Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

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

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

OPTIONAL SECTION
THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:
Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

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

DE LA COPIA NADA CONSTAR QUE LA REPRODUCCIÓN CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
JUL 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 8236 Remmet Ave., P.O. Box 7184 • Canoga Park, CA 91309-7184

18

19

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

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

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

Certified

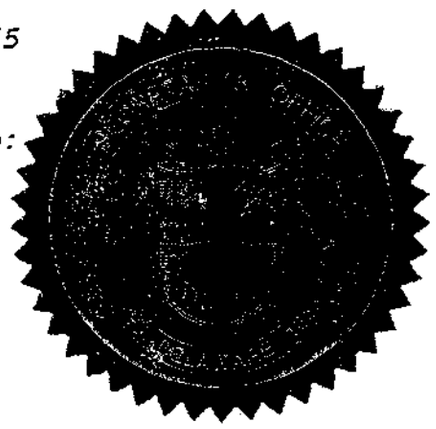
5. *at Dover, Delaware*

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

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

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

CONSUL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 JUL 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Delaware

The First State

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

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-07-02

NOTARIA SESENTA Y UNO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 JUL 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

21

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

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

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

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

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

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

ARTICLE I.

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

ARTICLE II.

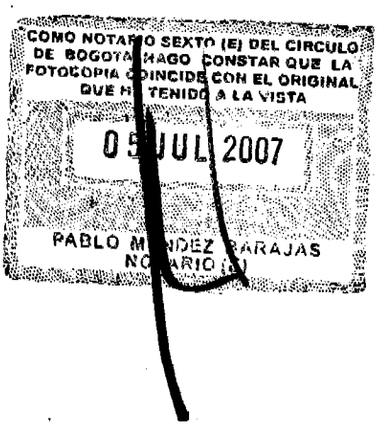
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

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

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

ARTICLE III.

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



22

Delaware.

ARTICLE IV.

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

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

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

ARTICLE V.

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

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 JUL 2007

PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

22

costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.

CORO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE FUE TENIDO A LA VISTA
0 JUL 2007
PABLO [illegible]NDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

ARTICLE VIII.

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

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

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

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007
PABLO MENDEZ GALLARDO
NOTARIO (E)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 - 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA - COLOMBIA S.A.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL PCT/US2006/000567

ARTE FINAL (1)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-07-07

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/642,840 10-01-05 US

(51) Int Cl: C07D 401/14

(71)Solicitante(s) **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) JONES Robert M.; LEHMANN Juerg; WONG Amy Siu-Ting; HURST David y SHIN Young-jun

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-08-07
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-06
No. de solicitud ***PCT/US2006/000567***

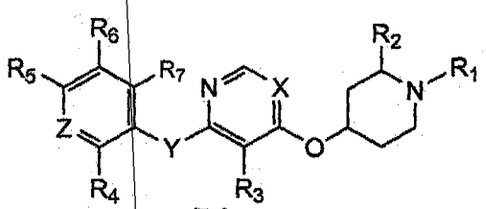
(87) Publicación internacional
Fecha: 10-08-06
No. publicación: ***WO 2006/083491 A3***

(54) Titulo: **DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Fórmula (**Ia**):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

X es N o CR_8 donde R_8 es H o halógeno;

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo o pirimidinilo donde dicho carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo y pirimidinilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alkoxi y C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o C_{1-4} alquilo;

R_3 es C_{1-4} alkoxi, O-C_{2-4}-alquinilo o hidroxilo;

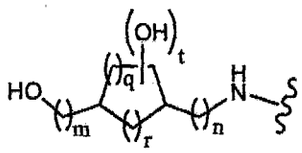
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, ciano, heterociclilo, di-C_{1-4}-dialquilamino y sulfonamida, donde dicho C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, di-C_{1-4}-dialquilamino y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos

Reivindicaciones folios 27 - 28
Tres folios

con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{3-5} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquiloxi, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, donde dicha C_{1-4} alquilcarboxamida es opcionalmente sustituida con hidroxilo; o

R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1;

R_6 es H o halógeno; y

R_7 es H o C_{1-4} alquilo.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
AREN101.W01		
Solicitud internacional No. PCT/US2006/000567	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 09/01/2006	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 10/01/2005
Solicitante		
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

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

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☒ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

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

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al **resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

6. Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

Casilla No. I Nucleótido y/o secuencia aminoácido (s) (Continuación del item 1.b de la primera hoja)

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

   a. tipo de material:

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

   b. formato de material:

   ☒ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

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

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

3. Comentarios adicionales:

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D401/14 A61K31/505 A61K31/44

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K

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

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

EPO-Interno, 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.
E	US 2006/155128 A1 (JONES ROBERT M [US] ET AL) 13 de Julio de 2006 (2006-07-13) todo el documento	1-67
P, X	WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 de Diciembre de 2005 (2005-12-22) todo el documento reivindicación 21	1-67
A	WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 de Mayo de 2004 (2004-05-21) todo el documento página 53; ejemplos 1-5	1-67

-/--

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
6 de Noviembre de 2006	24.11.2006
Nombre y dirección del correo de ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Deutsch, Francis

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 de Enero de 2005 (2005-01-27) todo el documento	1-67
A	WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) todo el documento página 104; ejemplo 5	1-67
A	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHOI, JI) 10 de Septiembre de 2004 (2004-09-10) todo el documento	1-67

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 43-57 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de la búsqueda adicional estaban acompañadas por la protesta del solicitante

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de los derechos de búsqueda adicionales.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2006155128 A1	13-07-2006	NINGUNO	
WO 2005121121 A	22-12-2005	AR 049293 A1	12-07-2006
WO 2004041164 A	21-05-2004	AU 2003285007 A1	07-06-2004
		CA 2503715 A1	21-05-2004
		EP 1558609 A2	03-08-2005
		JP 2006507302 T	02-03-2006
WO 2005007647 A	27-01-2005	AU 2004257261 A1	27-01-2005
		BR PI0412488 A	19-09-2006
		CA 2532152 A1	27-01-2005
		EP 1644357 A1	12-04-2006
		KR 20060034289 A	21-04-2006
		MA 27909 A1	02-05-2006
WO 03002544 A	09-01-2003	CA 2451128 A1	09-01-2003
		EP 1406875 A1	14-04-2004
		HU 0401711 A2	28-12-2004
		JP 2004535447 T	25-11-2004
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU 2004215344 A1	10-09-2004
		BR PI0407620 A	21-02-2006
		CA 2515963 A1	10-09-2004
		CN 1751038 A	22-03-2006
		EP 1606282 A2	21-12-2005
		JP 2006518763 T	17-08-2006
		MX PA05007614 A	25-05-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

CORRECTED VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
AREN101.WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2006/000567	09/01/2006	10/01/2005
Applicant		
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant *according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.*

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/000567

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. *With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence* disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   - [X] a sequence listing
   - [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   - [X] on paper
   - [X] in electronic form

   c. time of filing/furnishing

   - [X] contained in the international application as filed
   - [X] filed together with the international application in electronic form
   - [ ] furnished subsequently to this Authority for the purpose of search

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/505 A61K31/44

CORRECTED VERSION

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	US 2006/155128 A1 (JONES ROBERT M [US] ET AL) 13 July 2006 (2006-07-13) the whole document	1-67
P,X	WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 December 2005 (2005-12-22) the whole document claim 21	1-67
A	WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 May 2004 (2004-05-21) the whole document page 53; examples 1-5	1-67

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
6 November 2006	27. 11. 2006

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000567

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 January 2005 (2005-01-27) the whole document	1-67
A	WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 January 2003 (2003-01-09) the whole document page 104; example 5	1-67
A	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10) the whole document	1-67

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/000567

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

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

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

Although claims 43-57 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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

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

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/000567

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006155128 A1	13-07-2006	NONE	
WO 2005121121 A	22-12-2005	AR 049293 A1	12-07-2006
WO 2004041164 A	21-05-2004	AU 2003285007 A1	07-06-2004
		CA 2503715 A1	21-05-2004
		EP 1558609 A2	03-08-2005
		JP 2006507302 T	02-03-2006
WO 2005007647 A	27-01-2005	AU 2004257261 A1	27-01-2005
		BR PI0412488 A	19-09-2006
		CA 2532152 A1	27-01-2005
		EP 1644357 A1	12-04-2006
		KR 20060034289 A	21-04-2006
		MA 27909 A1	02-05-2006
WO 03002544 A	09-01-2003	CA 2451128 A1	09-01-2003
		EP 1406875 A1	14-04-2004
		HU 0401711 A2	28-12-2004
		JP 2004535447 T	25-11-2004
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU 2004215344 A1	10-09-2004
		BR PI0407620 A	21-02-2006
		CA 2515963 A1	10-09-2004
		CN 1751038 A	22-03-2006
		EP 1606282 A2	21-12-2005
		JP 2006518763 T	17-08-2006
		MX PA05007614 A	25-05-2006

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
10 de Agosto de 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/083491 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/000567

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Enero de 2006 (09.01.2006)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/642,840 10 de Enero de 2005 (10.01.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto EU): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventores: e
(75) Inventores/Solicitantes (para los EU únicamente): **JONES, Robert, M.** [GB/US]; 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130 (US). **LEHMANN, Juerg** [CH/US]; 9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129 (US). **WONG, Amy, Siu-Ting** [US/US]; 11395 Affinity Court, No 227, San Diego, California 92131 (US). **HURST, David** [US/US]; 8082 Rancho Fanita Drive, Santee, California 92071 (US). **SHIN, Young-jun** [KR/US]; 11051 Ice Skate Place, San Diego, California 92126 (US).

(74) Agents: **STRAHER, Michael, P.** et al.; COZEN O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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.

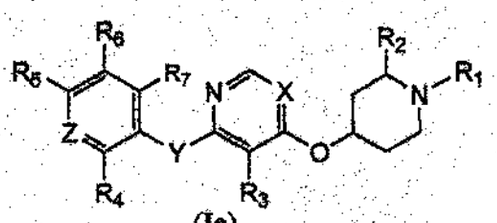
(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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:
— *con reporte de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional:
18 de Enero de 2007

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

(54) Título: DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESORDENES RELACIONADOS CON EL MISMO



(Ia)

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con ciertos derivados del pirimidinil y piridinil sustituidos de Fórmula (Ia) que son moduladores del metabolismo. Correspondientemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los desordenes relacionados con el metabolismo y complicaciones de los mismos, tal como, diabetes y obesidad.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/083491 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000567

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/642,840 10 January 2005 (10.01.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **JONES, Robert, M.** [GB/US]; 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130 (US). **LEHMANN, Juerg** [CH/US]; 9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129 (US). **WONG, Amy, Siu-Ting** [US/US]; 11395 Affinity Court, N°227, San Diego, California 92131 (US). **HURST, David** [US/US]; 8082 Rancho Fanita Drive, Santee, California 92071 (US). **SHIN, Young-jun** [KR/US]; 11051 Ice Skate Place, San Diego, California 92126 (US).

(74) Agents: **STRAHER, Michael, P.** et al.; COZEN O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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.

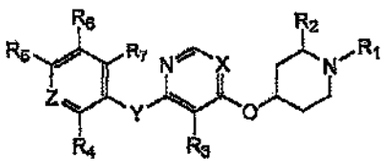
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

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:
18 January 2007

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

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIDINYL AND PYRIMIDINYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO



(Ia)

(57) Abstract: The present invention relates to certain substituted pyridinyl and pyrimidinyl derivatives of Fomula (Ia) that are modulators of metabolism. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the treatment of metabolic- related disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

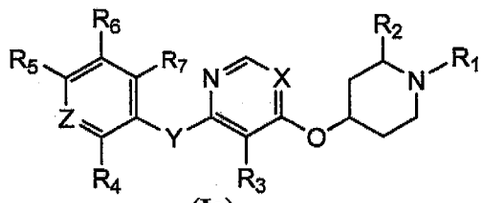
WO 2006/083491 A3

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

REIVINDICACIONES

Nosotros reivindicamos:

1. Un compuesto de la Fórmula (**Ia**):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde:

X es N o CR_8 donde R_8 es H o halógeno;

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolil o pirimidinil donde dicho carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolil y pirimidinil son cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquil, C_{1-4} alkoxi y C_{3-5} cicloalquil;

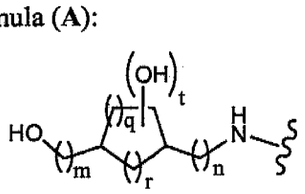
R_2 es H o C_{1-4} alquil;

R_3 es C_{1-4} alkoxi, O-C_{2-4}-alquinil o hidroxil;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alkinil y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{1-4} alquiltio, ciano, heterociclil, di-C_{1-4}-dialquilamino y sulfonamida, donde dicho C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{1-4} alquiltio, di-C_{1-4}-dialquilamino y heterociclil son cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{2-4} alquinil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{3-5} cicloalquil, C_{3-5} cicloalquiloxi, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, donde dicha C_{1-4} alquilcarboxamida es opcionalmente sustituida con hidroxil; o

R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1;

R_6 es H o halógeno; y

R_7 es H o C_{1-4} alquil.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde X es N.

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde X es CR_8.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_8 es H o F.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde Y es NH.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde Y es O.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde Z es CH.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde Z es N.

9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropil, $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropil), y $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropil y $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropil).

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es oxadiazolil opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alquil.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il.

14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es pirimidinil opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alcoxi.

15. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_1 es 5-metoxi-pirimidin-2-il.

16. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_2 es H.

17. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_2 es CH_3.

18. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_3 es C_{1-4} alcoxi.

19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_3 es OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, y $OCH_2CH_2CH_3$.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_3 es OCH_3 or OCH_2CH_3.

21. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_3 es OH u O-C≡CH.

22. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl y C≡CH.

23. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_4 es CH_3.

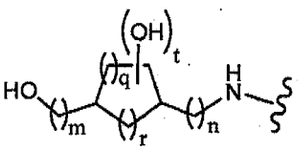
24. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, y CH_2OH.

25. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$,

$NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$.

26. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ y $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

27. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1.

28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde "m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1.

29. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde "q" es 0 o 1 y "r" es 1 o 2.

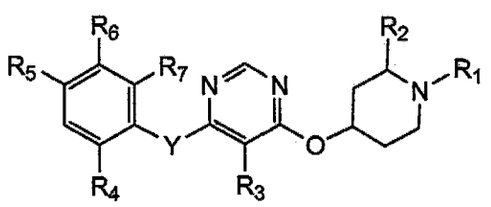
30. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_6 es H.

31. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_6 es F.

32. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_7 es H.

33. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R_7 es CH_3.

34. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIa**):



(IIa)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

Y es NH u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

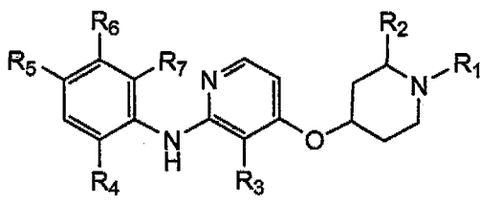
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

35. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula **(IIc)**:



(IIc)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

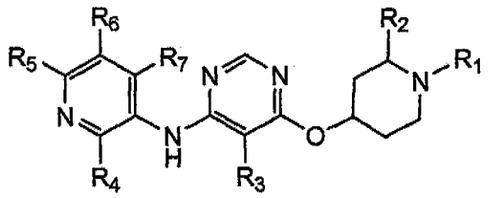
R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il,

$CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

36. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

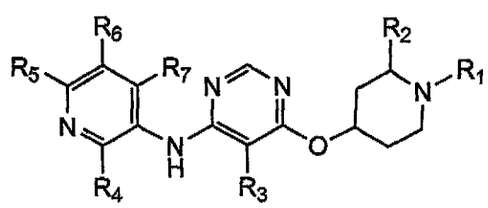
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

37. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

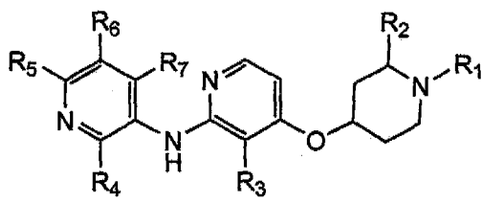
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

38. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula **(IIg)**:



(IIg)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

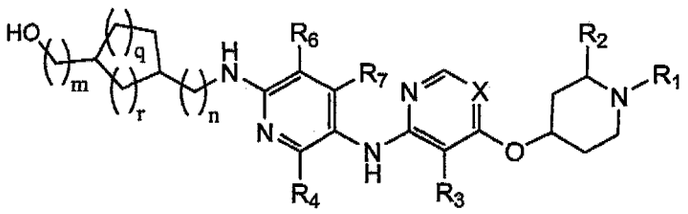
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

39. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la Fórmula **(IIi)**:



(IIi)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

"m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1;

"q" es 0 o 1;

"r" es 1 o 2;

X es N o O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

40. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-ciclopropil-etil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenilamino}-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

41. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Etoxi-2-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(2-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-azetidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Etyniloxi-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster del ácido 4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2,4-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 y un portador farmacéuticamente aceptable.

44. Un método para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

45. El método de acuerdo a la reivindicación 44 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

46. El método de acuerdo a la reivindicación 44 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

47. Un método de disminuir el consumo de alimentos de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

48. Un método de inducir saciedad en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

49. Un método de controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

50. Un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

51. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 50 donde dicho compuesto es un agonista.

52. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 50 donde dicha modulación del receptor **RUP3** es para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

53. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 52 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

54. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 52 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

55. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 50 donde dicha modulación del receptor **RUP3** reduce el consumo de alimentos de dicho individuo.

56. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 50 donde dicha modulación del receptor **RUP3** induce la saciedad en dicho individuo.

57. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo a la reivindicación 50 donde dicha modulación del receptor **RUP3** controla o reduce la ganancia de peso de dicho individuo.

58. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

59. El uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 58 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia or síndrome X.

60. El uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 58 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo is diabetes tipo II.

61. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para la producción of un medicamento para el uso en disminuir el consumo de alimentos en un individuo.

62. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para la producción de un medicamento para el uso en inducir la saciedad en un individuo.

63. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para la producción de un medicamento para el uso en controlar o disminuir la ganancia de peso en un individuo.

64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para el uso en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

66. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 para el uso en un método de tratamiento de la diabetes tipo II del cuerpo humano o animal mediante terapia.

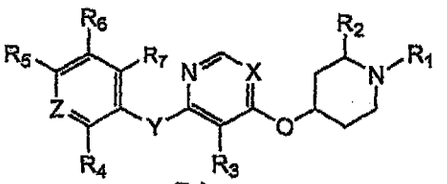
67. El método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 y un portador farmacéuticamente aceptable.

58

CLAIMS

We claim:

1. A compound of Formula (Ia):



(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

X is N or CR_8 wherein R_8 is H or halogen;

Y is NH or O;

Z is CH or N;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy, oxadiazolyl or pyrimidinyl wherein said carbo-C_{1-6}-alkoxy, oxadiazolyl and pyrimidinyl are each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-5} cycloalkyl;

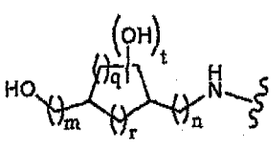
R_2 is H or C_{1-4} alkyl;

R_3 is C_{1-4} alkoxy, O-C_{2-4}-alkynyl or hydroxyl;

R_4 is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkynyl and halogen;

R_5 is selected from the group consisting of C_{1-4} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, cyano, heterocyclyl, di-C_{1-4}-dialkylamino and sulfonamide, wherein said C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, di-C_{1-4}-dialkylamino and heterocyclyl are each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected independently from the group consisting of C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{3-5} cycloalkyloxy, di-C_{1-4}-alkylcarboxamide, hydroxyl and phosphonooxy, wherein said C_{1-4} alkylcarboxamide is optionally substituted with hydroxyl; or

R_5 is a group of Formula (A):



(A)

wherein "m", "n" and "q" are each independently 0, 1, 2 or 3; "r" is 0, 1 or 2; and "t" is 0 or 1;

60

R_6 is H or halogen; and

R_7 is H or C_{1-4} alkyl.

2. The compound according to claim 1 wherein X is N.

3. The compound according to claim 1 wherein X is CR_8.

4. The compound according to claim 1 wherein R_8 is H or F.

5. The compound according to claim 1 wherein Y is NH.

6. The compound according to claim 1 wherein Y is O.

7. The compound according to claim 1 wherein Z is CH.

8. The compound according to claim 1 wherein Z is N.

9. The compound according to claim 1 wherein R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl.

10. The compound according to claim 1 wherein R_1 is selected form the group consisting of $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-cyclopropyl, $C(O)OCH(CH_3)$(cyclopropyl), and $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

11. The compound according to claim 1 wherein R_1 is selected form the group consisting of $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-cyclopropyl and $C(O)OCH(CH_3)$(cyclopropyl).

12. The compound according to claim 1 wherein R_1 is oxadiazolyl optionally substituted with one C_{1-4} alkyl group.

13. The compound according to claim 1 wherein R_1 is 5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl.

14. The compound according to claim 1 wherein R_1 is pyrimidinyl optionally substituted with one C_{1-4} alkoxy group.

15. The compound according to claim 1 wherein R_1 is 5-methoxy-pyrimidin-2-yl.

16. The compound according to claim 1 wherein R_2 is H.

17. The compound according to claim 1 wherein R_2 is CH_3.

18. The compound according to claim 1 wherein R_3 is C_{1-4} alkoxy.

19. The compound according to claim 1 wherein R_3 is OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, and $OCH_2CH_2CH_3$.

20. The compound according to claim 1 wherein R_3 is OCH_3 or OCH_2CH_3.

21. The compound according to claim 1 wherein R_3 is OH or O-C≡CH.

22. The compound according to claim 1 wherein R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl and C≡CH.

23. The compound according to claim 1 wherein R_4 is CH_3.

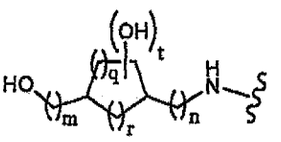
24. The compound according to claim 1 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, and CH_2OH.

25. The compound according to claim 1 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$,

$OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$.

26. The compound according to claim 1 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ and $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

27. The compound according to claim 1 wherein R_5 is a group of Formula (A):



(A)

wherein "m", "n" and "q" are each independently 0, 1, 2 or 3; "r" is 0, 1 or 2; and "t" is 0 or 1.

28. The compound according to claim 1 wherein "m" and "n" are each independently 0 or 1.

29. The compound according to claim 1 wherein "q" is 0 or 1 and "r" is 1 or 2.

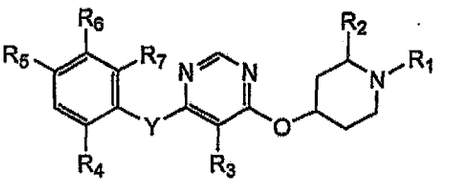
30. The compound according to claim 1 wherein R_6 is H.

31. The compound according to claim 1 wherein R_6 is F.

32. The compound according to claim 1 wherein R_7 is H.

33. The compound according to claim 1 wherein R_7 is CH_3.

34. The compound according to claim 1 having Formula (IIa):



(IIa)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

Y is NH or O;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

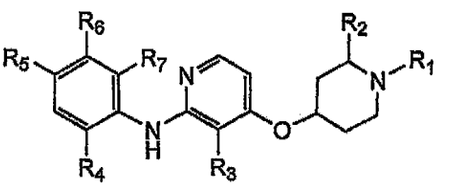
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

35. The compound according to claim 1 having Formula (IIc):



(IIc)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

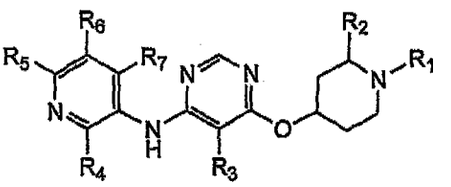
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

36. The compound according to claim 1 having Formula (**IIe**):



(IIe)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

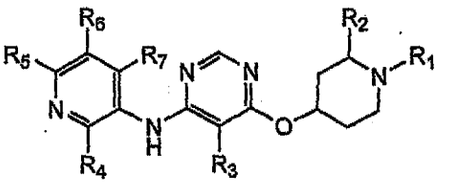
R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl,

$CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

37. The compound according to claim 1 having Formula (IIe):



(IIe)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

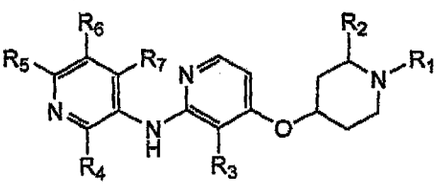
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

38. The compound according to claim 1 having Formula (IIg):



(IIg)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

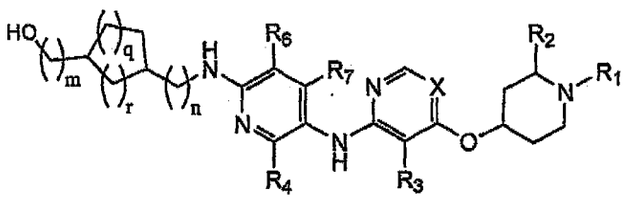
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

39. The compound according to claim 1 having Formula (IIi):



(IIi)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

"m" and "n" are each independently 0 or 1;

"q" is 0 or 1;

"r" is 1 or 2;

X is N or O;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

40. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

4-[6-(4-Methanesulfonyl-2-methoxy-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[6-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[6-(2-methoxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(3-Hydroxy-propyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethylamino)-2-methoxy-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Dimethylcarbamoylmethyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-phenylamino}-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethylamino)-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-phenylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(3-Hydroxy-propoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

41. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

4-[2-(2-Fluoro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Ethyl-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-cyano-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methoxy-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-butyl)-2-methoxy-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Ethoxy-2-[2-fluoro-4-(2-phosphonooxy-ethyl)-phenylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Methoxy-2-(2-methoxy-4-propionylsulfamoyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{4-[1-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yloxy]-3-methoxy-pyridin-2-yl}-amine;

(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{3-methoxy-4-[1-(5-methoxy-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyridin-2-yl}-amine;

4-{2-[6-(2-Cyclopropoxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-fluoro-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Ethoxy-2-(4-methanesulfonyl-2-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(5-Fluoro-2-methyl-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-3-hydroxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(2-{6-[(2-Methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyridin-3-ylamino}-3-methoxy-pyridin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(3-Methanesulfonyl-6'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-ylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Methanesulfonyl-azetidin-1-yl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Ethynyloxy-2-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-phosphonooxy-ethanesulfonyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(4-Ethanesulfonyl-2-fluoro-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butyl ester;

4-{2-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-4-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethylsulfanyl)-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-propoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Methoxy-2-(2-methoxy-4-sulfamoyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(3-phosphonooxy-propyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-propyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

42. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

4-[6-(2,6-Dimethyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Methoxy-6-(2-methyl-6-propylsulfanyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(propane-1-sulfonyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Ethylsulfanyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Ethanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Isopropylsulfanyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(propane-2-sulfonyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Hydroxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethoxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Isopropoxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-propoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid 1-ethyl-propyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butyl ester;

4-[6-(6-Cyano-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-[6-(6-Hydroxymethyl-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

{6-[1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methoxy-pyrimidin-4-yl}-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-amine;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2,4-dimethyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{6-[6-(1-Methanesulfonyl-1-methyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

43. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 1 to 42 and a pharmaceutically acceptable carrier.

44. A method for treatment of a metabolic-related disorder in an individual comprising administering to said individual in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 42.

45. The method according to claim 44 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

46. The method according to claim 44 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

47. A method of decreasing food intake of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 42.

48. A method of inducing satiety in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 42.

49. A method of controlling or decreasing weight gain of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 42.

50. A method of modulating a **RUP3** receptor in an individual comprising contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 42.

51. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 50 wherein said compound is an agonist.

52. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 50 wherein said modulation of the **RUP3** receptor is for treatment of a metabolic-related disorder.

53. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 52 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

54. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 52 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

55. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 50 wherein said modulation of the **RUP3** receptor reduces food intake of said individual.

56. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 50 wherein said modulation of the **RUP3** receptor induces satiety in said individual.

57. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 50 wherein said modulation of the **RUP3** receptor controls or reduces weight gain of said individual.

58. Use of a compound according to any one of claims 1 to 42 for production of a medicament for use in treatment of a metabolic-related disorder.

59. The use of a compound according to claim 58 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate

glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia or syndrome X.

60. The use of a compound according to claim 58 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

61. Use of a compound according to any one of claims 1 to 42 for production of a medicament for use in decreasing food intake in an individual.

62. Use of a compound according to any one of claims 1 to 42 for production of a medicament for use of inducing satiety in an individual.

63. Use of a compound according to any one of claims 1 to 42 for production of a medicament for use in controlling or decreasing weight gain in an individual.

64. A compound according to any one of claims 1 to 42 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

65. A compound according to any one of claims 1 to 42 for use in a method of treatment of a metabolic-related disorder of the human or animal body by therapy.

66. A compound according to any one of claims 1 to 42 for use in a method of treatment of type II diabetes of the human or animal body by therapy.

67. The method of producing a pharmaceutical composition comprising admixing at least one compound of any one of claims 1 to 42 and a pharmaceutically acceptable carrier.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

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

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US2006/000567	09.01.2006	10.01.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D401/14 A61K31/505 A61K 31/44

Solicitante
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

2. **ACCIONES FUTURAS**

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

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

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

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

Nombre y dirección de correo de ISA:	Fecha de la terminación de esta opinión	Funcionario Autorizado
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	ver forma PCT/ISA/220	Deutsch, Francis Teléfono No. +49 89 2399-8281

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000567

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **idioma**, esta opinión ha sido establecida con base en:

   ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó

   ☐ una traducción de la solicitud internacional en , la cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

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

   a. tipo de material:

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

   b. formato de material:

   ☒ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

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

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

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000567

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

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

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 43-57 con relación a la aplicabilidad industrial

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 43-57 relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

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

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

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

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

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/US2006/000567

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-67
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-67
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-42, 58-67
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
   y/o
2. Escritos no revelados (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Casilla No. VII Algunas defectos en la solicitud internacional

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

ver hoja separada

III

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 44-57 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 44-57 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

V y VI

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 de diciembre de 2005 (2005-12-22)

D2: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 de mayo de 2004 (2004-05-21)

D3: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 de enero de 2005 (2005-01-27)

D4: WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 de enero de 2003 (2003-01-09)

D5: WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHOI, JI) 10 de septiembre de 2004 (2004-09-10)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de D2 a través del anillo que contiene Z (cf el grupo tiazol de los compuestos de D2).

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren entre otras cosas de aquellos revelados en D4 (ver en particular la reivindicación 7 a través del hecho de que el anillo que contiene Z no puede ser sustituido por los grupos que corresponden a R^9 en los compuestos de fórmula (I) de conformidad con D4.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren entre otras cosas de aquellos de D5 a través de la presencia del sustituyente 4-piperidineoxi.

Nivel Inventivo

Se considera que la técnica anterior más cercana es D5, puesto que revela compuestos que son moduladotes del metabolismo de la glucosa y son útiles en el tratamiento de trastornos tales como diabetes y obesidad.

Los trastornos de D4 están limitados a condiciones diabéticas conectadas con enfermedades auto inmunes. D2 revela compuestos útiles en el tratamiento de la retinopatía diabética.

Se considera que el problema implícito en la presente invención es la provisión de compuestos útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes u obesidad.

En vista de las diferencias estructurales con los compuestos de D5 la persona versada no hubiese llegado a los compuestos reivindicados, de modo que no puede reconocerse un paso inventivo.

VI

Para los fines de esta comunicación, se ha asumido que la prioridad de la presente solicitud es válida.

En este caso D1 y D3 no constituyen técnica anterior dentro del

significado de la Regla 64.1(b). No parece que estos documentos contengan materia objeto, que anticipe la materia objeto reivindicada. Sin embargo, si estos documentos se convierten en técnica anterior para consideración de paso inventivo, entonces serían altamente relevantes.

VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica antecedente relevante revelada en los documentos D1-D5 no es mencionada en la descripción, ni estos documentos se identifican allí.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2006/000567	09.01.2006	10.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/505 A61K31/44

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Deutsch, Francis Telephone No. +49 89 2399-8281

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/000567

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

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

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☒ on paper

      ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☒ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

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

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

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2006/000567

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 43-57 with respect to industrial applicability

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 43-57 relate to the following subject matter which does not require an international search *(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 whole application or for said claims Nos.

☐ 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 Searching 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 Searching 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 13*ter*.1(a) or (b).

☐ 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 Searching 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 Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2006/000567

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-67
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-67
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-42,58-67
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

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

III

For the assessment of the present claims 44-57 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 44-57 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V and VI

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 December 2005 (2005-12-22)
D2: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMAN, GEORGE, D; HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) 21 May 2004 (2004-05-21)
D3: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 January 2005 (2005-01-27)
D4: WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMED, GULZAR; METZGE) 9 January 2003 (2003-01-09)
D5: WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10)

Novelty

The compounds of the present claims differ from those of D2 through the ring containing Z (cf the thiazole group of the D2 compounds).

The compounds of the present claims differ inter alia from those disclosed in D4 (see in particular claim 7 through the fact that the ring containing Z cannot be substituted by groups corresponding to R^9 in the compounds of formula (I) according to D4.

The compounds of the present claims differ inter alia from those of D5 through the presence of the 4-piperidineoxy substituent

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D5, since this discloses compounds, which are modulators of glucose metabolism and are useful in the treatment of disorders such as diabetes and obesity.

The disorders of D4 are limited to diabetic conditions connected with auto immune diseases. D2 didcloses compounds useful in the treatment of diabetic retinopathy.

The problem underlying the present invention is considered to be the provision of compounds useful in the treatment metabolic disorders such as diabetes or obesity.

In view of the structural differences with the D5 compounds the skilled person would not have arrived at the claimed compounds, such that an inventive step can be acknowledged.

VI

For the purposes of this communication it has been assumed that the priority of the present application is valid.

In this case D1 and D3 do not constitute prior art within the

meaning of Rule 64.1 (b). It does not appear that these documents contain subject matter, which anticipates the claimed subject matter. However, should these documents become prior art for inventive step consideration, then they would be highly relevant.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D5 not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

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 101.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/000567	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.01.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.01.2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D401/14		
Solicitante **Arena Pharmaceuticals, Inc.**		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 21 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)) 4, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

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

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

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
2006-11-07	19.04.2007
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 Deutsch, Francis Teléfono No. +49 89 2399-8281

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000567

Casilla No. I Bases del reporte

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

   ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

   ☐ una traducción del idioma original, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

   ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))

   ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

   ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional este Reporte se 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

   1-124 como se presentaron originalmente

   Parte del listado de secuencias de la descripción, páginas

   1-4 presentadas con telefax de 07.11.2006

   Reivindicaciones, Números

   1-82 presentadas con telefax de 07.11.2006

   Dibujos, Hojas

   1/4-4/4 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. 4-42, 58-82
   ☐ 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".

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000567

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-3, 4-57
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	1-3, 4-57
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-3, 4-57
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
y/o
2. Escritos no revelados (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

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

ver hoja separada

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/US2006/000567

Casilla Suplementaria con respecto al listado de secuencias

Continuación de la casilla I, Item 2:

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

   a. tipo de material:

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

   b. formato de material:

   ☒ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☒ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☒ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda y/o examinación
   ☐ recibida por esta Autoridad como una enmienda* en

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

3. Comentarios adicionales:

   * Si el Item 4 en la Casilla No. 1 aplica, el listado y/o tabla(s) relacionadas entre si, la cual forma parte de las bases del reporte, pueden ser marcadas "reemplazadas".

I

Se considera que las reivindicaciones 4-33 contienen selecciones que no estaban previstas en las revelaciones de los documentos como se presentaron originalmente. Esto surge del hecho que las reivindicaciones han sido modificadas para crear dependencias que no se dieron en las reivindicaciones presentadas originalmente produciendo nuevas combinaciones de sustituyentes.

En vista del hecho que las reivindicaciones 58-82 se refieren a las reivindicaciones 4-33, estas reivindicaciones también contienen materia objeto adicionada.

V y VI

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: US 2006/155128 A1 (JONES ROBERT M [US] ET AL) Julio 13 de 2006 (2006-07-13)

D2: WO 2005/121121 (ARENA PHARMACEUTICALS, ONC., JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) Diciembre 22 de 2005 (2005-12-22)

D3: WO 2004/041164 A (MERCK & CO., INC; HARTMEN, GEORGE, D); HOFFMAN, JACOB, M; SMITH, ANTHON) Mayo 21 de 2004 (2004-05-21)

D4: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) Enero 27 de 2005 (2005-01-27)

D5: WO 03/002544 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PHARMACOPEIA, INC; AHMEN, GULZAR; METZGE) Enero 9 de 2003 (2003-01-09)

D6: WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHO, JI) Septiembre 10 de 2004 (2004-09-10)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de los de D2 a través del anillo que contiene Z (cf el grupo tiazol de los compuestos de D2)

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren inter alia de los de D4 (ver en particular la reivindicación 7) a través del hecho que en anillo que contiene Z no puede estar sustituido por grupos correspondientes a R^9 en los compuestos de formula (I) de acuerdo con D4.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren inter alia de los de D5 a través de la presencia del sustituyente piperidinoxi.

Nivel Inventivo

Se considera que la técnica previa más cercana es D5, porque esta revela compuestos que son moduladores del metabolismo de glucosa y son útiles en el tratamiento de trastornos tales como diabetes y obesidad.

Los trastornos de D4 están limitados a condiciones diabéticas conectadas con enfermedades autoinmunes. D2 revela compuestos útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes u obesidad.

El problema que subyace la presente invención se considera que es la provisión de compuestos útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes u obesidad.

En vista de las diferencias estructurales con los compuestos de D5, el experto no llegaría a los compuestos reivindicados, de forma que el nivel inventivo puede ser reconocido.

Ciertos Documentos Publicados

Para los propósitos de esta comunicación, se ha asumido que la prioridad de la presente solicitud es válida.

En este caso, D1 y D3 no constituyen técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1 (b)

PCT. No parece que estos documentos contengan materia objeto, que anticipa la materia objeto reivindicada. Sin embargo, si estos documentos se vuelven técnica previa para el examen de nivel inventivo, entonces estos serán altamente relevantes.

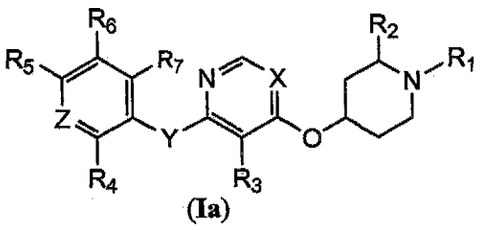
VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1-D5 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la Fórmula (**Ia**):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

X es N o CR_8 donde R_8 es H o halógeno;

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo o pirimidinilo donde dicho carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo y pirimidinilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alkoxi y C_{3-5} cicloalquilo;

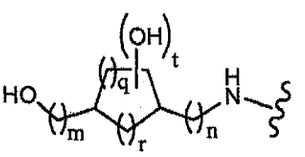
R_2 es H o C_{1-4} alquilo;

R_3 es C_{1-4} alkoxi, O-C_{2-4}-alquinilo o hidroxilo;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, ciano, heterociclilo, di-C_{1-4}-dialquilamino y sulfonamida, donde dicho C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, di-C_{1-4}-dialquilamino y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{3-5} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquiloxi, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, donde dicha C_{1-4} alquilcarboxamida es opcionalmente sustituida con hidroxilo; o

R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1;

R_6 es H o halógeno; y

R_7 es H o C_{1-4} alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es CR_8.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_8 es H o F.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Y es NH.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Y es O.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde Z es CH.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde Z es N.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropilo, $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropilo), y $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropilo y $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropilo).

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alcoxi.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es 5-metoxi-pirimidin-2-ilo.

98

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R_2 es H.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R_2 es CH_3.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es C_{1-4} alcoxi.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, y $OCH_2CH_2CH_3$.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OCH_3 u OCH_2CH_3.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OH u O-C≡CH.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl y C≡CH.

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde R_4 es CH_3.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, y CH_2OH.

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$,

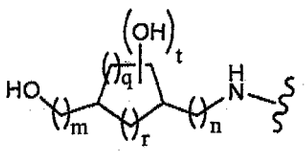
$CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$,

100

$OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$.

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ y $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 donde "m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o 28 donde "q" es 0 o 1 y "r" es 1 o 2.

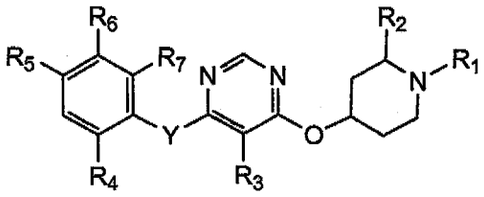
30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 donde R_6 es H.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 donde R_6 es F.

32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 donde R_7 es H.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 donde R_7 es CH_3.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIa**):



(IIa)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

Y es NH u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

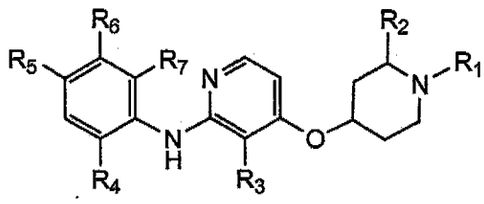
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIc**):



(IIc)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

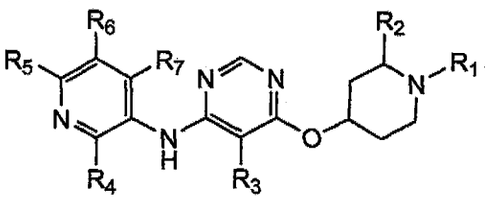
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

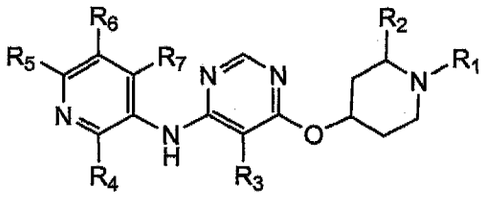
R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo,

$CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

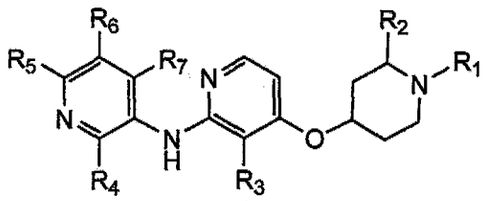
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIg**):



(IIg)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

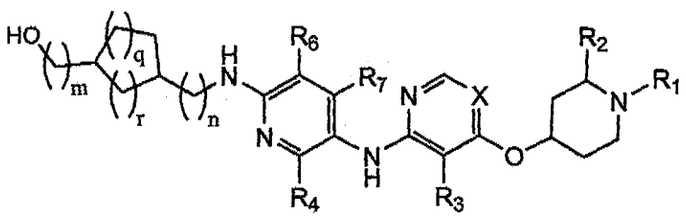
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIi**):



(**IIi**)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

"m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1;

"q" es 0 o 1;

"r" es 1 o 2;

X es N u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-ciclopropil-etil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenilamino}-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; y

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Etoxi-2-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(2-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-azetidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-etiniloxi-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster del ácido 4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; e

109

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster de 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2,4-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-ciclopropil-etil éster del ácido (S)-4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es sec butil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es {6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazo-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)amina; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 y un portador farmacéuticamente aceptable.

59. Un método para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 59 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 59 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

62. Un método de disminuir el consumo de alimentos de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

63. Un método de inducir saciedad en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

64. Un método de controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58..

65. Un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

66. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 donde dicho compuesto es un agonista.

67. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** es para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

68. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 67 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

69. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 67 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

70. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** reduce el consumo de alimentos de dicho individuo.

71. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicho modulación del receptor **RUP3** induce la saciedad en dicho individuo.

72. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** controla o reduce la ganancia de peso de dicho individuo.

73. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

74. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada

a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia or síndrome X.

75. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

76. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para uso en la disminución del consumo de alimentos en un individuo.

77. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para uso en la inducción de la saciedad en un individuo.

78. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para el uso en el control o disminución de la ganancia de peso en un individuo.

79. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

80. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para uso en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

81. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para el uso en un método de tratamiento de la diabetes tipo II del cuerpo humano o animal mediante terapia.

82. El método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
101.WO1		

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2006/000567	09.01.2006	10.01.2005

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV. C07D401/14

Applicant
Arena Pharmaceuticals, Inc.

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 21 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)) 4 , 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	Date of completion of this report
2006-11-07	19.04.2007

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Deutsch, Francis Telephone No. +49 89 2399-8281

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/000567

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

1-124 as originally filed

Sequence listings part of the description, Pages

1-4 filed with telefax on 07.11.2006

Claims, Numbers

1-82 filed with telefax on 07.11.2006

Drawings, Sheets

1/4-4/4 as originally filed

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

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

4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
- ☒ the claims, Nos. 4-42,58-82
- ☐ 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/US2006/000567

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-3,4-57
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-3,4-57
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-3,4-57
	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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/US2006/000567

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis of:

   a. type of material:

   ☒ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☒ on paper

   ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☒ contained in the international application as filed

   ☐ filed together with the international application in electronic form

   ☒ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination

   ☐ received by this Authority as an amendment* on

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

3. Additional comments:

* *If item 4 in Box No. I applies, the listing and/or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

The compounds of the present claims differ from those of D2 through the ring containing Z (cf the thiazole group of the D2 compounds).

The compounds of the present claims differ inter alia from those of D4 (see in particular claim 7) through the fact that the ring containing Z cannot be substituted by groups corresponding to R^9 in the compounds of formula (I) according to D4.

The compounds of the present claims differ inter alia from those of D5 through the presence of the piperidineoxy substituent.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D5, since this discloses compounds, which are modulators of glucose metabolism and are useful in the treatment of disorders such as diabetes and obesity.

The disorders of D4 are limited to diabetic conditions connected with auto immune diseases. D2 discloses compounds useful in the treatment of metabolic disorders such as diabetes or obesity.

The problem underlying the present invention is considered to be the provision of compounds useful in the treatment of metabolic disorders such as diabetes or obesity.

In view of the structural differences with the D5 compounds the skilled person would not have arrived at the claimed compounds, such that an inventive step can be acknowledged.

Certain Published Documents

For the purposes of this communication it has been assumed that the priority of the present application is valid.

In this case D1 and D3 do not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1 (b)

PCT. It does not appear that these documents contain subject matter, which anticipates the claimed subject mater. However, should these documents become prior art for the examination of inventive step then they would be highly relevant.

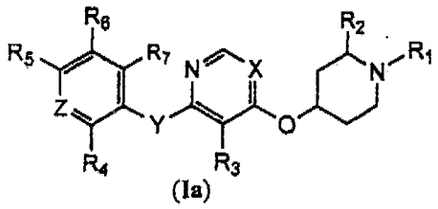
VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of Formula (**Ia**):



(**Ia**)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

X is N or CR_8 wherein R_8 is H or halogen;

Y is NH or O;

Z is CH or N;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy, oxadiazolyl or pyrimidinyl wherein said carbo-C_{1-6}-alkoxy, oxadiazolyl and pyrimidinyl are each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-5} cycloalkyl;

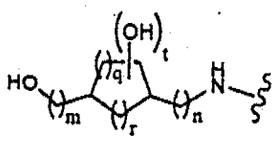
R_2 is H or C_{1-4} alkyl;

R_3 is C_{1-4} alkoxy, O-C_{2-4}-alkynyl or hydroxyl;

R_4 is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkynyl and halogen;

R_5 is selected from the group consisting of C_{1-4} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, cyano, heterocyclyl, di-C_{1-4}-dialkylamino and sulfonamide, wherein said C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, di-C_{1-4}-dialkylamino and heterocyclyl are each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected independently from the group consisting of C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{3-5} cycloalkyloxy, di-C_{1-4}-alkylcarboxamide, hydroxyl and phosphonooxy, wherein said C_{1-4} alkylcarboxamide is optionally substituted with hydroxyl; or

R_5 is a group of Formula (**A**):



(**A**)

wherein "m", "n" and "q" are each independently 0, 1, 2 or 3; "r" is 0, 1 or 2; and "t" is 0 or 1;

R_6 is H or halogen; and
R_7 is H or C_{1-4} alkyl.

2. The compound according to claim 1 wherein X is N.

3. The compound according to claim 1 wherein X is CR_8.

4. The compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R_8 is H or F.

5. The compound according to any one of claims 1 to 4 wherein Y is NH.

6. The compound according to any one of claims 1 to 4 wherein Y is O.

7. The compound according to any one of claims 1 to 6 wherein Z is CH.

8. The compound according to any one of claims 1 to 6 wherein Z is N.

9. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl.

10. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is selected from the group consisting of $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-cyclopropyl, $C(O)OCH(CH_3)$(cyclopropyl), and $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

11. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is selected from the group consisting of $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-cyclopropyl and $C(O)OCH(CH_3)$(cyclopropyl).

12. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is oxadiazolyl optionally substituted with one C_{1-4} alkyl group.

13. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is 5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl.

14. The compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R_1 is pyrimidinyl optionally substituted with one C_{1-4} alkoxy group.

16. The compound according to any one of claims 1 to 15 wherein R_2 is H.

17. The compound according to any one of claims 1 to 15 wherein R_2 is CH_3.

18. The compound according to any one of claims 1 to 17 wherein R_3 is C_{1-4} alkoxy.

19. The compound according to any one of claims 1 to 17 wherein R_3 is OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, and $OCH_2CH_2CH_3$.

20. The compound according to any one of claims 1 to 17 wherein R_3 is OCH_3 or OCH_2CH_3.

21. The compound according to any one of claims 1 to 17 wherein R_3 is OH or O-C≡CH.

22. The compound according to any one of claims 1 to 21 wherein R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl and C≡CH.

23. The compound according to any one of claims 1 to 21 wherein R_4 is CH_3.

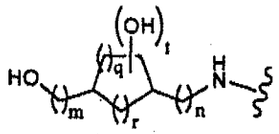
24. The compound according to any one of claims 1 to 23 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, and CH_2OH.

25. The compound according to any one of claims 1 to 23 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$,

$OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$.

26. The compound according to any one of claims 1 to 23 wherein R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ and $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

27. The compound according to any one of claims 1 to 23 wherein R_5 is a group of Formula (A):



(A)

wherein "m", "n" and "q" are each independently 0, 1, 2 or 3; "r" is 0, 1 or 2; and "t" is 0 or 1.

28. The compound according to claim 27 wherein "m" and "n" are each independently 0 or 1.

29. The compound according to claim 27 or 28 wherein "q" is 0 or 1 and "r" is 1 or 2.

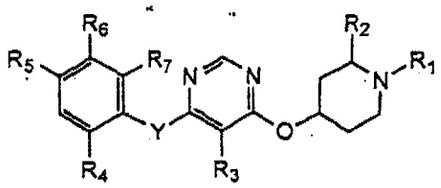
30. The compound according to any one of claims 1 to 29 wherein R_6 is H.

31. The compound according to any one of claims 1 to 29 wherein R_6 is F.

32. The compound according to any one of claims 1 to 31 wherein R_7 is H.

33. The compound according to any one of claims 1 to 31 wherein R_7 is CH_3.

34. The compound according to claim 1 having Formula (IIa):



(IIa)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

Y is NH or O;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

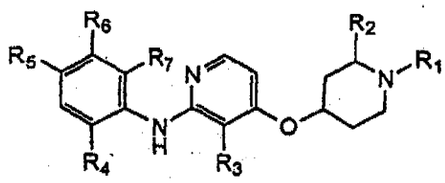
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

35. The compound according to claim 1 having Formula (IIc):



(IIc)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

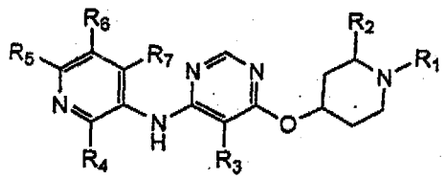
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

36. The compound according to claim 1 having Formula (IIe):



(IIe)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

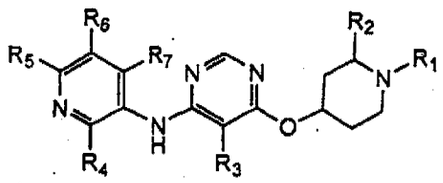
R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl,

$CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

37. The compound according to claim 1 having Formula (**IIe**):



(**IIe**)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

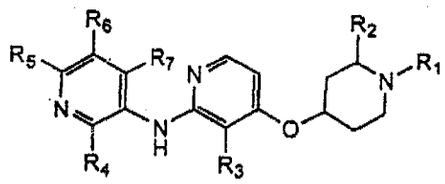
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

38. The compound according to claim 1 having Formula (**IIg**):



(**IIg**)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

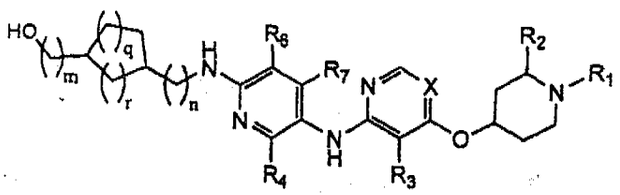
R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_5 is selected from the group consisting of $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, cyano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-cyclopropyl, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl, 3-methanesulfonyl-piperidin-1-yl, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-methanesulfonyl-azetidin-1-yl, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ and $S(O)_2NH_2$;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

39. The compound according to claim 1 having Formula (IIi):



(IIi)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

wherein:

"m" and "n" are each independently 0 or 1;

"q" is 0 or 1;

"r" is 1 or 2;

X is N or O;

R_1 is carbo-C_{1-6}-alkoxy optionally substituted with C_{3-5} cycloalkyl;

R_2 is H or CH_3;

R_3 is C_{1-4} alkoxy;

R_4 is selected from the group consisting of H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F and Cl;

R_6 is H or F; and

R_7 is H or CH_3.

4-{6-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(3-Hydroxy-propoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

41. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

4-[2-(2-Fluoro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Ethyl-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-2-methyl-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-cyano-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methoxy-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-butyl)-2-methoxy-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Ethoxy-2-[2-fluoro-4-(2-phosphonooxy-ethyl)-phenylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Methoxy-2-(2-methoxy-4-propionylsulfamoyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{4-[1-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yloxy]-3-methoxy-pyridin-2-yl}-amine;

(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{3-methoxy-4-[1-(5-methoxy-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyridin-2-yl}-amine;

4-{2-[6-(2-Cyclopropoxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-fluoro-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Ethoxy-2-(4-methanesulfonyl-2-methoxy-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(5-Fluoro-2-methyl-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-3-hydroxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Chloro-4-propoxy-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(2-{6-[(2-Methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyridin-3-ylamino}-3-methoxy-pyridin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(3-Methanesulfonyl-6'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-ylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Methanesulfonyl-azetidin-1-yl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Ethynyloxy-2-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-phosphonooxy-ethanesulfonyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(4-Ethanesulfonyl-2-fluoro-phenylamino)-3-methoxy-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butyl ester;

4-{2-[6-(2,3-Dihydroxy-propylamino)-4-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethylsulfanyl)-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-propoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propoxy)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[3-Methoxy-2-(2-methoxy-4-sulfamoyl-phenylamino)-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2-Fluoro-4-(3-phosphonooxy-propyl)-phenylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(2-phosphonooxy-ethyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[6-(3-Hydroxy-propyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{3-Methoxy-2-[2-methyl-6-(3-phosphonooxy-propyl)-pyridin-3-ylamino]-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

42. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

4-[6-(2,6-Dimethyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Methoxy-6-(2-methyl-6-propylsulfanyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(propane-1-sulfonyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Ethylsulfanyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Ethanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Isopropylsulfanyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(propane-2-sulfonyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Hydroxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethoxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Isopropoxy-6-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-propoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid 1-ethyl-propyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butyl ester;

4-[6-(6-Cyano-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-[6-(6-Hydroxymethyl-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

{6-[1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methoxy-pyrimidin-4-yl}-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-amine;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-2,4-dimethyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{6-[6-(1-Methanesulfonyl-1-methyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

43. The compound according to claim 1 that is (*S*)-4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

44. The compound according to claim 1 that is (2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{4-[1-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yloxy]-3-methoxy-pyridin-2-yl}-amine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

45. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

46. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

47. The compound according to claim 1 that is 4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

48. The compound according to claim 1 that is 4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

49. The compound according to claim 1 that is 4-{2-[6-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-3-methoxy-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

50. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(6-Dimethylcarbamoylmethyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

51. The compound according to claim 1 that is 4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

52. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

53. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(6-Methanesulfonyl-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

54. The compound according to claim 1 that is 4-{5-Methoxy-6-[2-methyl-6-(propane-1-sulfonyl)-pyridin-3-ylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

55. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

56. The compound according to claim 1 that is 4-[6-(6-Cyano-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

57. The compound according to claim 1 that is {6-[1-(3-Isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methoxy-pyrimidin-4-yl}-(6-methanesulfonyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-amine; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

58. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 1 to 57 and a pharmaceutically acceptable carrier.

59. A method for treatment of a metabolic-related disorder in an individual comprising administering to said individual in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 57 or a pharmaceutical composition of claim 58.

60. The method according to claim 59 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

61. The method according to claim 59 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

62. A method of decreasing food intake of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 57 or a pharmaceutical composition of claim 58.

63. A method of inducing satiety in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 57 or a pharmaceutical composition of claim 58.

64. A method of controlling or decreasing weight gain of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 57 or a pharmaceutical composition of claim 58.

65. A method of modulating a **RUP3** receptor in an individual comprising contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 57.

66. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 65 wherein said compound is an agonist.

67. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 65 or 66 wherein said modulation of the **RUP3** receptor is for treatment of a metabolic-related disorder.

68. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

69. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

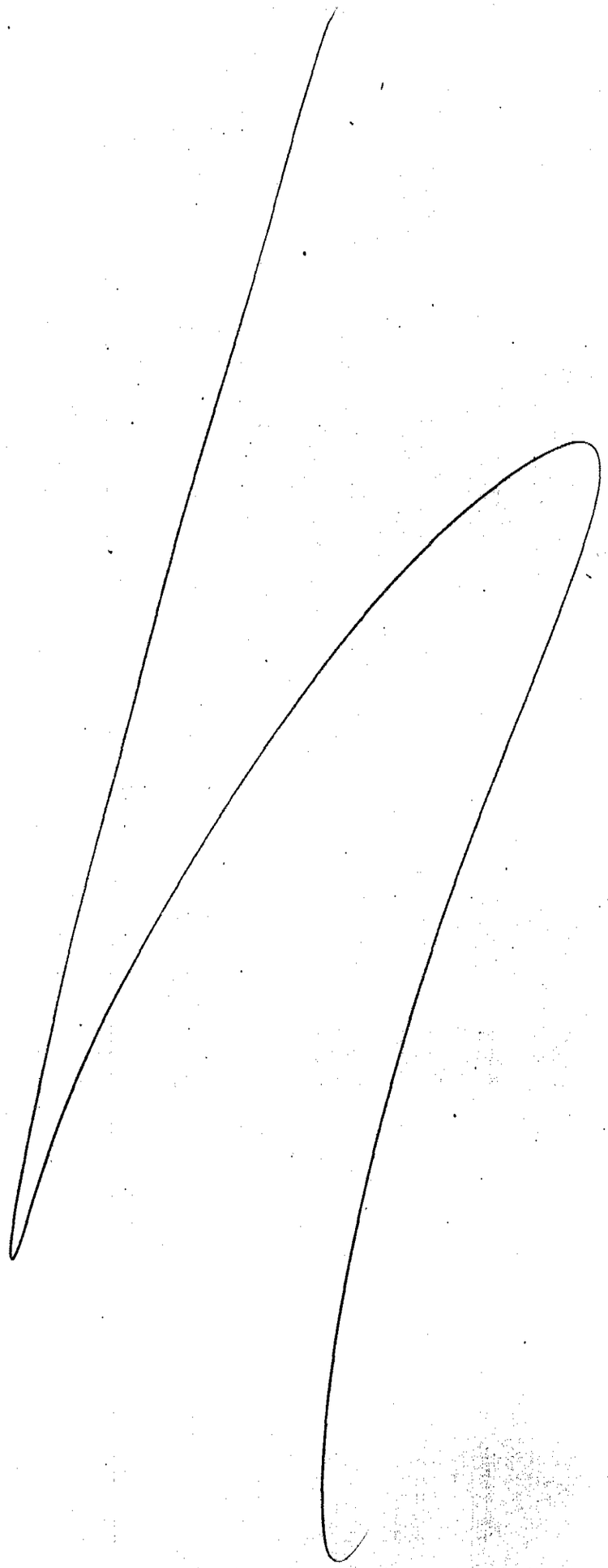
70. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 65 or 66 wherein said modulation of the **RUP3** receptor reduces food intake of said individual.

71. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 65 or 66 wherein said modulation of the **RUP3** receptor induces satiety in said individual.

72. The method of modulating the **RUP3** receptor according to claim 65 or 66 wherein said modulation of the **RUP3** receptor controls or reduces weight gain of said individual.

73. Use of a compound according to any one of claims 1 to 57 for production of a medicament for use in treatment of a metabolic-related disorder.

74. The use of a compound according to claim 73 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate



glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia or syndrome X.

75. The use of a compound according to claim 73 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

76. Use of a compound according to any one of claims 1 to 57 for production of a medicament for use in decreasing food intake in an individual.

77. Use of a compound according to any one of claims 1 to 57 for production of a medicament for use of inducing satiety in an individual.

78. Use of a compound according to any one of claims 1 to 57 for production of a medicament for use in controlling or decreasing weight gain in an individual.

79. A compound according to any one of claims 1 to 57 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

80. A compound according to any one of claims 1 to 57 for use in a method of treatment of a metabolic-related disorder of the human or animal body by therapy.

81. A compound according to any one of claims 1 to 57 for use in a method of treatment of type II diabetes of the human or animal body by therapy.

82. The method of producing a pharmaceutical composition comprising admixing at least one compound of any one of claims 1 to 57 and a pharmaceutically acceptable carrier.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

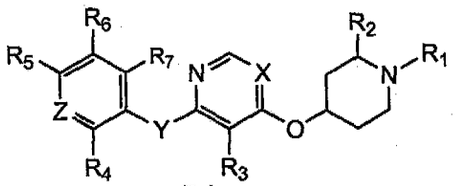
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

MS

DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ciertos derivados del pirimidinil y piridinil sustituidos de Fórmula (**Ia**) que son moduladores del metabolismo.



(Ia)

Correspondientemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los desordenes relacionados con el metabolismo y complicaciones de los mismos, tal como, diabetes y obesidad.

146

DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con ciertos derivados del pirimidinil y piridinil sustituidos que son moduladores del metabolismo de la glucosa. Correspondientemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los desordenes relacionados con el metabolismo y las complicaciones de los mismos, tal como, diabetes y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad seria que aflige a más de 100 millones de personas en el mundo. En los Estados Unidos, existen más de 12 millones de diabéticos, con 600,000 nuevos casos diagnosticados cada año.

La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de desordenes caracterizados por una homeostasis anormal de la glucosa que resulta en azúcar elevada en la sangre. Existen muchos tipos de diabetes, pero los dos más comunes son la Tipo I (también referida como diabetes mellitus insulino dependiente o IDDM) y la Tipo II (también referida como diabetes mellitus no insulino dependiente o NIDDM).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todos los que padecen de diabetes tienen dos cosas en común: sobreproducción de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad para mover la glucosa fuera de la sangre hacia las células donde se convierte en el combustible primario del cuerpo.

Las personas que no tienen diabetes se basan en la insulina, una hormona hecha en el páncreas, para mover la glucosa desde la sangre hacia las células del cuerpo. Sin embargo, las personas que tienen diabetes no producen insulina o no pueden usar de manera eficiente la insulina que ellos producen; por lo tanto, ellos no pueden mover la glucosa hacia sus células. La glucosa se acumula en la sangre creando una condición llamada hiperglicemia, y con el paso del tiempo, puede causar serios problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares, y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, generalmente caracterizado por la hiperglicemia, comprende alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas provocadas por la ausencia o una secreción de insulina marcadamente reducida y/o acción inefectiva de la insulina. El síndrome vascular consiste en anormalidades en los vasos sanguíneos

148

147

que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anormalidades en el sistema nervioso autonómico y periférico son también partes del síndrome diabético.

Las personas con IDDM, los cuales representan alrededor del 5% al 10% de aquellos que tienen diabetes, no producen insulina y por lo tanto deben inyectarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre normales. La IDDM está caracterizada por niveles bajos o indetectables de la producción de insulina endógena provocada por la destrucción de las células β del páncreas que producen insulina, la característica que más rápidamente distingue la IDDM de la NIDDM. La IDDM, una vez denominada diabetes juvenil, afecta a adultos y jóvenes del mismo modo.

Aproximadamente 90 a 95% de las personas con diabetes tienen el Tipo II (o NIDDM). Los sujetos NIDDM producen insulina, pero las células en sus cuerpos son resistentes a la insulina: las células no responden de manera apropiada a la hormona, por lo tanto la glucosa se acumula en su sangre. La NIDDM está caracterizada por una disparidad relativa entre la producción de insulina endógena y los requerimientos de insulina, conduciendo a niveles elevados de glucosa en la sangre. Por el contrario a la IDDM, siempre existe alguna producción de insulina endógena en la NIDDM; muchos pacientes NIDDM tienen niveles normales o incluso niveles elevados de insulina en la sangre, mientras otros pacientes NIDDM tienen una producción inapropiada de insulina (Rotwein, R. y otros *N. Engl. J. Med.* 308, 65-71 (1983)). La mayoría de las personas diagnosticadas con la NIDDM tienen 30 años o más, y la mitad de todos los nuevos casos tienen 55 años o más. En comparación con blancos y asiáticos, la NIDDM es más común entre los hispanos, latinos, afro americanos y americanos nativos. En adición, el comienzo puede ser insidioso o incluso clínicamente no aparente, haciendo que el diagnóstico sea difícil.

La lesión patogénica primaria en la NIDDM se ha mantenido difícil de localizar. Muchos han sugerido que la resistencia a la insulina primaria de los tejidos periféricos es el evento inicial. Los estudios genéticos epidemiológicos han apoyado este punto de vista. Similarmente, las anormalidades en la secreción de la insulina han sido argumentadas como el defecto primario en la NIDDM. Es posible que ambos fenómenos sean contribuyentes importantes al proceso de la enfermedad (Rimoin, D. L., y otros Emery y Rimoin's Principles y Practice of Medical Genetics 3ra Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Muchas personas con NIDDM tienen estilos de vida sedentarios y son obesos; ellas pesan aproximadamente 20% más que el peso recomendado para su altura y físico. Además, la obesidad esta caracterizada por la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, una característica compartida con la NIDDM, la hipertensión y la ateroesclerosis.

La obesidad y la diabetes están dentro de los problemas de salud humanos más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados un tercio de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos, el porcentaje de personas obesas se ha incrementado desde el 25% al final de la década de los 70, hasta el 33% al comienzo de la década de los 90. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para la NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general, un sujeto que pese al menos un 20% más que el peso recomendado para su altura y físico es considerado obeso. El riesgo de desarrollar la NIDDM es el triple en los sujetos con 30% de sobrepeso, y tres cuartas partes de los que tienen NIDDM tienen sobrepeso.

La obesidad, la cual es el resultado de un desbalance entre el consumo calórico y el gasto de energía, está altamente correlacionada con la resistencia a la insulina y la diabetes en humanos y animales experimentales. Sin embargo, los mecanismos moleculares que están involucrados en los síndromes obesidad-diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el incremento de la secreción de insulina balancea la resistencia a la insulina y protege a los pacientes de la hiperglicemia (Le Stunff, y otros *Diabetes* 43, 696-702 (1989)). Sin embargo, después de varias décadas, la función de las células β se deteriora y la diabetes no insulino dependiente se desarrolla en alrededor del 20% de la población obesa (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F. L., y otros, *Arch. Intern. Med.* 159, 957-963 (1999)). Dada su alta prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido de esta forma en el principal factor de riesgo para la NIDDM (Hill, J. O., y otros, *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a la alteración de la secreción de la insulina en respuesta a la acumulación de grasa continúan desconocidos.

Si alguien es clasificado como sobrepeso u obeso es generalmente determinado en base a su índice de masa corporal (BMI) el cual es calculado dividendo el peso del cuerpo (kg) por el cuadrado de la altura (m^2). De esta forma, las unidades del BMI están en kg/m^2 y es posible calcular el rango del BMI asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso es definido como un BMI en el rango de 25-30 kg/m^2, y la obesidad como un BMI mayor que 30 kg/m^2 (ver la TABLA a continuación). Existen problemas con esta definición ya que no toma en cuenta la proporción de la masa corporal que es músculo en relación con la grasa (tejido adiposo). Para tener esto en cuenta, la obesidad puede también ser definida sobre la base del contenido de grasa en el cuerpo: mayor que 25% y 30% en hombres y mujeres, respectivamente.

149

CLASIFICACIÓN DEL PESO POR EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (BMI)

BMI	CLASIFICACIÓN
< 18.5	Por debajo del peso
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad (Clase I)
35.0-39.9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad Extrema (Clase III)

En tanto el BMI aumenta existe un riesgo incrementado de muerte a partir de varias causas que es independiente de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con la obesidad son las enfermedades cardiovasculares (particularmente la hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), las enfermedades de la vesícula biliar (particularmente el cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha mostrado que incluso una modesta reducción en el peso corporal se corresponde con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica.

Los compuestos comercializados como agentes contra la obesidad incluyen el Orlistat (XENICAL™) y la Sibutramina. El Orlistat (un inhibidor de la lipasa) inhibe la absorción de grasa directamente y tiende a producir una alta incidencia de efectos colaterales indeseados (aunque relativamente inocuos) tal como diarrea. La Sibutramina (un inhibidor de la recaptación de 5-HT/noradrenalina mezclado) puede incrementar la presión sanguínea y el ritmo cardiaco en algunos pacientes. Los inhibidores de la recaptación/liberadores de serotonina, fenfluramina (Pondimin™) y dexfenfluramina (Redux™), han sido reportados para disminuir el consumo de alimentos y el peso del cuerpo durante un prolongado periodo (mayor que 6 meses). Sin embargo, ambos productos fueron retirados después de reportes de evidencias preliminares de anomalías de las válvulas del corazón asociadas con su uso. Correspondientemente, existe la necesidad del desarrollo de un agente contra la obesidad más seguro.

La obesidad incrementa también considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa, y la insuficiencia cardiaca están a la vanguardia de la complicación cardiovascular inducida por la obesidad. Se estima que si la población entera tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria decrecería en un 25% y el riesgo de insuficiencia cardiaca y de accidentes cerebro vasculares en un 35%. La incidencia de las enfermedades coronarias es el doble en sujetos menores de 50 años de edad que tienen 30% de sobrepeso. El paciente de diabetes se enfrenta a

151

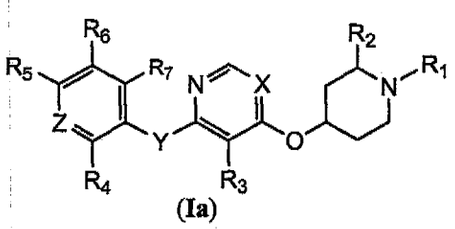
una duración de la vida reducida en un 30%. Después de los 45 años, las personas con diabetes tienen alrededor de tres veces más de posibilidades que las personas sin diabetes de tener una enfermedad significativa del corazón y hasta cinco veces más de posibilidades de tener un infarto. Estos hallazgos enfatizan las inter-relaciones entre los factores de riegos para la NIDDM y la isquemia coronaria y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas condiciones basado en la prevención de la obesidad (Perry, I. J., y otros, *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

La diabetes ha estado también implicada en el desarrollo de la enfermedad renal, las enfermedades de la vista y los problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también llamada nefropatía, ocurre cuyo el "mecanismo de filtrado" de los riñones es dañado y las proteínas se escapan en la orina en cantidades excesivas y eventualmente el riñón falla. La diabetes es también una causa importante del daño de la retina en el fondo del ojo e incrementa el riego de cataratas y de glaucoma. Finalmente, la diabetes está asociada con el daño a los nervios, especialmente en las piernas y los pies, lo que interfiere con la capacidad para sentir dolor y contribuye a infecciones serias.Tomadas juntas, las complicaciones por la diabetes son unas de las principales causas de muerte de las naciones.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a compuestos que se unen a y modulan la actividad de un GPCR, aquí referido como **RUP3**, y los usos de los mismos. El término **RUP3** de la forma usada aquí incluye las secuencias humanas encontradas en el Banco de Genes No. de Acceso AY28841, variantes alélicas que existen de manera natural, ortólogos mamíferos, y mutantes recombinantes de los mismos. Un **RUP3** humano preferido para su uso en la detección y análisis de los compuestos de la invención es proporcionado en la secuencia de nucleótidos de Seq. ID. No: 1 y la secuencia de aminoácidos correspondiente en Seq. ID. No: 2.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de pirimidinil y piridinil sustituidos como es mostrado por la Fórmula (**Ia**):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde:

X es N o CR_8 donde R_8 es H o halógeno;

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolil o pirimidinil donde dicho carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolil y pirimidinil son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquil, C_{1-4} alkoxi y C_{3-5} cicloalquil;

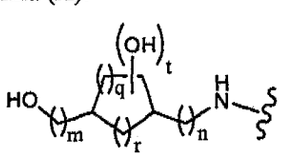
R_2 es H o C_{1-4} alquil;

R_3 es C_{1-4} alkoxi, O-C_{2-4}-alquinil o hidroxil;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alkinil y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{1-4} alquiltio, ciano, heterociclil, di-C_{1-4}-dialquilamino y sulfonamida, donde dicho C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{1-4} alquiltio, di-C_{1-4}-dialquilamino y heterociclil son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{2-4} alquinil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{3-5} cicloalquil, C_{3-5} cicloalquiloxi, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, donde dicha C_{1-4} alquilcarboxamida es opcionalmente sustituida con hidroxil; o

R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(**A**)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1;

R_6 es H o halógeno; y

R_7 es H o C_{1-4} alquil.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo que comprenden la

administración a un individuo que necesita ese tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de disminuir el consumo de alimentos de un individuo que comprende administrar al individuo que necesita los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de inducir saciedad en un individuo que comprende administrar al individuo que necesita los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo que comprende administrar al individuo que necesita los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista para el receptor **RUP3**. En algunas realizaciones, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con a compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** reduce el consumo de alimentos del individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención donde te modulación del receptor **RUP3** induce la saciedad en el individuo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** controla o disminuye la ganancia de peso del individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el uso en la disminución del consumo in en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el uso en la inducción de la saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el uso en el control o la disminución de la ganancia de peso en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a a un compuesto de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a métodos donde el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes idiopática tipo 1 (Tipo 1b), diabetes autoinmune de comienzo lento en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de comienzo temprano (EOD), diabetes atípica de comienzo en jóvenes (YOAD), diabetes de maduración temprana en los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, isquemia coronaria, infarto isquémico, restenosis después de la angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto del miocardio (por ejemplo necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, condiciones tolerancia anormal a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, acidosis metabólica,

ketosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, isquemia coronaria, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, infarto del miocardio, infartos isquémicos transitorios, infarto, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo anormal de la glucosa, condiciones tolerancia anormal a la glucosa, condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, desorden del tejido conectivo y la piel, ulceraciones de los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y compliance vascular anormal.

En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere a a un método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto, como el aquí descrito, y un portador farmacéuticamente aceptable.

El solicitante se reserva el derecho de excluir cualquiera o más de los compuestos de cualquiera de las realizaciones de la invención. El solicitante adicionalmente se reserva el derecho de excluir cualquier enfermedad, condición o desorden de cualquiera de las realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1A** muestra el análisis RT-PCR de la expresión del **RUP3** en tejidos humanos. Un total de veintidós (22) tejidos humanos fueron analizados .

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

La **Figura 1C** muestra el análisis del **RUP3** mediante RT-PCR con islotes pancreatíticos humanos de Langerhans aislados.

La **Figura 1D** muestra el análisis de la expresión del **RUP3** con ADNc originarios de ratas mediante RT-PCR.

La **Figura 2A** muestra a anticuerpo anti-**RUP3** policlonal preparado en Conejos.

La **Figura 2B** muestra la expresión del **RUP3** en las células β que producen insulina de los islotes pancreatíticos.

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

La **Figura 4** muestra un ARN blot del **RUP3**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

La literatura científica que ha evolucionado alrededor de los receptores ha adoptado un número de términos para referirse a los ligandos que tienen varios efectos en los receptores. Por razones de consistencia y de claridad, las siguientes definiciones serán usadas a lo largo de este documento de patente.

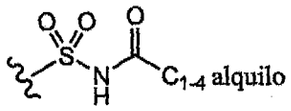
AGONISTAS significará mitades que interactúan y activan al receptor, tal como el receptor **RUP3** e inician una respuesta fisiológica y farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando las mitades activan la respuesta intracelular al unirse al receptor, o mejoran la unión de GTP a las membranas.

El término **ANTAGONISTAS** pretende tener el significado de mitades que se unen completamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero las cuales no activan la respuesta intracélulaular iniciada por la forma activa del receptor, y pueden de esta forma inhibir la respuesta intracélulaular de los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular básica en ausencia de un agonista o agonista parcial.

MITAD, RADICAL O GRUPO QUÍMICO:

El término "**C_{1-4} acilo**" se refiere a un radical C_{1-6} alquilo unido directamente al carbono o a un grupo carbonilo donde la definición del alquilo es la descrita aquí; algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, *t*-butanoilo (también referido como pivaloilo) y similares.

El término "**C_{1-4} acilsulfonamida**" se refiere a un C_{1-4} acil unido directamente al nitrógeno de la sulfonamida, donde las definiciones para C_{1-4} acil y la sulfonamida tienen el mismo significado que el aquí descrito, y un grupo C_{1-4} acilsulfonamida puede ser representado por la siguiente fórmula:



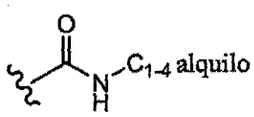
Algunas realizaciones de la presente invención son cuando la acilsulfonamida es un C_{1-3} acilsulfonamida, algunas realizaciones son C_{1-2} acilsulfonamida y algunas realizaciones son C_1 acilsulfonamida. Los ejemplos de un grupo acilsulfonamida incluyen, pero no están limitados a, acetilsulfamoil [$-S(=O)_2NHC(=O)Me$], propionilsulfamoil [$-S(=O)_2NHC(=O)Et$], isobutirilsulfamoil, butirilsulfamoil, y similares.

El término "**C_{1-4} alcoxi**" se refiere a un radical alquilo, como el definido aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno (es decir, $-O-C_{1-4}$ alquil). Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

El término "**C_{1-4} alquilo**" se refiere a un radical lineal o ramificado de carbono que contiene de 1 a 4 carbonos, en algunas realizaciones sonde 1 a 3 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, sec-butilo y similares.

El término "**C_{1-4} alquilamino**" se refiere a un radical alquilo unido directamente a un radical amino ($-HN-C_{1-4}$ alquil) donde el radical alquilo tiene el mismo significado que el descrito aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilamino (es decir, $-HNCH_3$), etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino, y similares.

El término "**C_{1-4} alquilcarboxamida**" o "**C_{1-4} alquilcarboxamido**" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo simple unido al nitrógeno de un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que la descrita aquí. La C_{1-4} alquilcarboxamida puede ser representado por lo siguiente:



Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-n-propilcarboxamida, *N*-iso-propilcarboxamida, *N*-n-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-t-butilcarboxamida y similares.

El término "**C_{1-4} alquilsulfonilo**" se refiere a un radical alquilo unido a un radical sulfona de la fórmula $-S(O)_2-$ donde el radical alquilo tiene la misma

definición que la descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butil, y similares.

El término "**C_{1-4} alquiltio**" se refiere a un radical alquilo unido a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfanilo (es decir CH_3S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo, y similares.

El término "**C_{2-4} alquinilo**" se refiere a un radical que contiene de 2 a 4 carbonos y al menos un enlace triple carbono-carbono (-C≡C-), en algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos (-C≡CH). Los ejemplos de un C_{2-4} alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, y similares. El término C_{2-4} "alquinilo" incluye di- y tri-inas.

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

El término "**carbo-C_{1-6}-alcoxi**" se refiere a un grupo alcoxi unido directamente al carbono de un carbonilo y puede ser representado por la fórmula -C(=O)O-C_{1-6}-alquil, donde el grupo C_{1-6} alquil es el definido aquí. En algunas realizaciones, el grupo carbo-C_{1-6}-alcoxi esta adicionalmente unido a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (por ejemplo, NC(=O)O-C_{1-6}-alquil). Los ejemplos del grupo carbo-C_{1-6}-alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonil, etoxicarbonil, propoxicarbonil, *iso*-propoxicarbonil, butoxicarbonil, *sec*-butoxicarbonil, *iso*-butoxicarbonil, *t*-butoxicarbonil, *n*-pentoxicarbonil, *iso*-pentoxicarbonil, *t*-pentoxicarbonil, *neo*-pentoxicarbonil, *n*-hexiloxicarbonil, y similares.

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

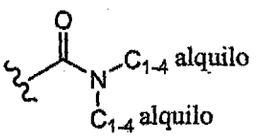
El término "**C_{3-5} cicloalquilo**" se refiere a un radical de anillo saturado que contiene de 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 4 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 carbonos. Los ejemplos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y similares.

El término "**C_{3-5}-cicloalcoxi**" se refiere a un cicloalquilo, como el aquí definido, unido directamente a un átomo de oxígeno (es decir, -O-C_{3-5} cicloalquil). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, y similares.

158

El término "**di-C_{1-4}-dialquilamino**" se refiere a un grupo amino sustituido por dos del mismo o diferentes radicales C_{1-4} alquilo donde el radical alquilo tiene la misma definición que la descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino, y similares.

El término "**di-C_{1-4}-alquilcarboxamida**" o "**di-C_{1-4}-alquilcarboxamido**" se refiere a dos radicales C_{1-4} alquilo, que son los mismos o diferentes, unidos a un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que la descrita aquí. Un di C_{1-4} dialquilcarboxamido puede ser representado por el siguiente grupo:



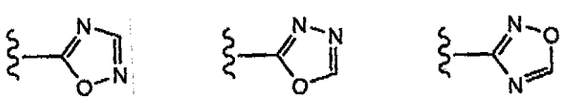
donde C_{1-4} tiene la misma definición que la descrita aquí. Los ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen, pero no están limitados a, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

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

El término "**heterociclilo**" se refiere a un anillo de carbono no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalquenilo) donde uno, dos o tres carbonos del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado de, pero no limitado a, el grupo que consiste en O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, y -NH-,, y los átomos del carbono del anillo son opcionalmente sustituidos por oxo o un tiooxo formando así un grupo carbonilo o tiocarbonilo respectivamente. El grupo heterocíclico puede ser un anillo que contiene 3, 4, 5 o 6 miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, pero no están limitados a aziridina-1-ilo, aziridina-2-ilo, azetidina-1-ilo, azetidina-2-ilo, azetina-3-ilo, piperidina-1-ilo, piperidina-4-ilo, morfolina-4-ilo, piperizina-1-ilo, piperizina-4-ilo, pirrolidina-1-ilo, pirrodilina-3-ilo, [1,3]-dioxolano-2-ilo y similares.

El término "**hidroxil**" se refiere al grupo -OH.

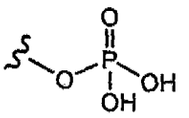
El término "**oxadiazolil**" se refiere al grupo representado por la siguiente fórmula:



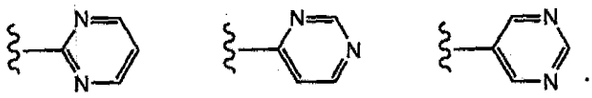
160

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

El término **"fosfonooxi"** se refiere a un grupo de la fórmula $-OP(O)(OH)_2$ y puede ser representado por la siguiente estructura química:



El término **"pirimidinil"** se refiere al grupo representado por la siguiente fórmula:



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

COMPOSICIÓN significará un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitación, una Composición Farmacéutica es una Composición que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

CONTACTO o **CONTACTAR** significará reunir las mitades indicadas, ya sea en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Así, "contactar" un receptor **RUP3** con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, por ejemplo un humano, que tiene un receptor **RUP3**, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor **RUP3**.

QUE NECESITA TRATAMIENTO, como es usado aquí, se refiere a una opinión formada por un especialista (por ejemplo, médico, enfermera, enfermera practicante, etc. en el caso de los humanos; veterinario en el caso de los animales, incluyendo a los mamíferos no humanos) de que un individuo o animal requiere o se beneficiará con el tratamiento. Esta opinión es formada sobre la base de una variedad de factores que se encuentran en el dominio de la experiencia de un especialista, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo está enfermo, o estará enfermo, como resultado de una enfermedad, condición o desorden que es tratable por los compuestos de la invención. El término "tratamiento" se refiere también de manera alternativa a la "profilaxis". Por lo tanto, en general, la frase "que necesita tratamiento" se refiere a la opinión formada por el especialista de que el individuo ya está

enfermo, correspondientemente, los compuestos de la presente invención son usados para aliviar, inhibir, mejorar o prevenir la enfermedad, la condición o el desorden. Además, la frase también se refiere, de manera alternativa, a la opinión del especialista de que el individuo enfermará. En este contexto los compuestos de la invención son usados de una manera protectora o preventiva

INDIVIDUO como es usado aquí se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferidos humanos.

INHIBE o **INHIBIR**, en relación con el término "respuesta" significará que una respuesta es disminuida o evitada en presencia de un compuesto a diferencia de en ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS significará mitades que se enlazan a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular básica iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel base normal de actividad que es observado en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuyen el enlace GTP a las membranas. Preferiblemente, la respuesta intracelular básica es inhibida en presencia del agonista inverso en al menos 30%, más preferiblemente en al menos 50%, y lo más preferido en al menos 75%, en comparación con la respuesta básica en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO significará una molécula endógena, que existe de manera natural específica para un receptor endógeno, que existe naturalmente.

Como es usado aquí, los términos **MODULAR** o **MODULACIÓN** significará referirse a un aumento o disminución de la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo, donde la composición está disponible para la investigation o el tratamiento de un resultado eficaz, especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un humano). Todos aquellos con conocimientos ordinarios en el arte entenderán y apreciaran las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basado en las necesidades del experto.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA como es usada aquí se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo investigado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de lo siguiente:

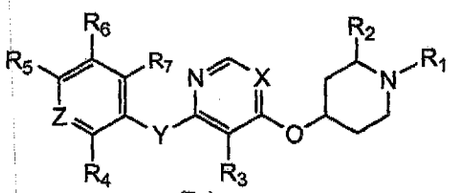
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de la enfermedad, condición o desorden en un individuo que puede estar predispuesto para la enfermedad, condición o desorden pero no experimenta o muestra aún la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibición de la enfermedad, condición o desorden en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (es decir, detener el ulterior desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

(3) Mejoramiento de la enfermedad; por ejemplo, mejoramiento de la enfermedad, condición o desorden en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Compuestos de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de pirimidinil y piridinil sustituidos como es mostrado en la Fórmula (**Ia**):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde X, Y, Z, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 tienen las mismas definiciones que las descritas aquí, *supra* e *infra*.

Se aprecia que ciertas características de la invención, las cuales son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, pueden también ser proporcionadas en combinación en una realización única. Viceversa, varias características de la invención, las cuales son, para mayor brevedad, descritas en el contexto de una realización única, pueden también ser proporcionadas de manera separada o en cualquier subcombinación apropiada. Todas las combinaciones de las realizaciones que se refiere a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X, Y, y Z) contenidas dentro de las fórmulas químicas aquí descritas [por ejemplo (**Ia**), (**IIa**), (**IIc**), (**IIe**), (**IIg**), etc.] están específicamente abarcadas por la presente invención justo como si ellas estuvieran descritas, en la medida que tales combinaciones abarquen compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden ser aislados, caracterizados y analizados para la actividad biológica). En adición, todas las subcombinaciones de los grupos

químicos listados en las realizaciones que describen tales variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas aquí descritas, están específicamente abarcadas por la presente invención justo como si cada una de tales subcombinaciones de los grupos químicos y subcombinación de los usos e indicaciones médicas estuvieran explícitamente descritas aquí.

De la forma usada aquí, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico es reemplazado por un sustituyente o grupo no hidrógeno, el grupo o sustituyente no hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el grupo o sustituyente es divalente, entonces se entiende que este grupo es adicionalmente sustituido por otro grupo o sustituyente. Cuando un grupo químico es "sustituido" aquí puede tener hasta la valencia completa de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede ser sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede ser sustituido por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede ser sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similares. Igualmente, "sustituidos con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitido por el grupo. Además, cuando un grupo es sustituido con más de un grupo ellos pueden ser idénticos o ellos pueden ser diferentes.

Es entendido y apreciado que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales, y por consiguiente pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. La invención es entendida para extenderse y abarcar todos esos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo pero no limitado a, los racematos. En correspondencia, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que son enantiómeros *R*. Además, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que son enantiómeros *S*. Cuando más de un centro quiral está presente, por ejemplo dos centros quirales entonces, algunas realizaciones de la presente invención son compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Es entendido que los compuestos de Fórmula (**Ia**) y las fórmulas usadas a lo largo de esta descripción están concebidos para representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que sea planteado o mostrado lo contrario.

Los compuestos de la invención pueden también incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros keto-enoles, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas de manera estérica en una forma mediante sustitución apropiada. Es entendido que varias formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden también incluir todos los isótopos de los átomos presentes en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde X es CR_8. En algunas realizaciones, R_8 es H o F.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Y es NH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Y es O.

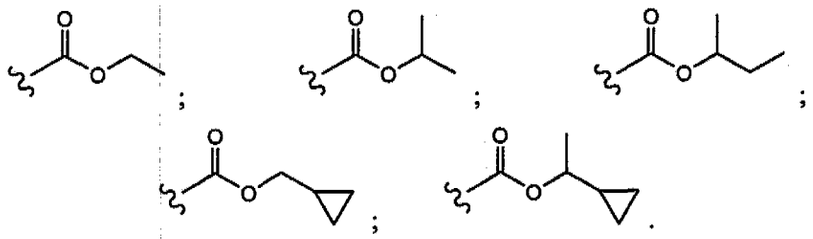
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Z es CH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde Z es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropil, $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropil), y $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropil y $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropil); estos pueden ser representados por las fórmulas respectivas:



Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es oxadiazolil opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alquil.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es pirimidinil opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi grupo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_1 es 5-metoxi-pirimidin-2-il.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_2 es CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 es C_{1-4} alcoxi.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 es OCH_3 o OCH_2CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 es OCH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_3 es OH o O-C≡CH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl y C≡CH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_4 es CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, y CH_2OH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$,

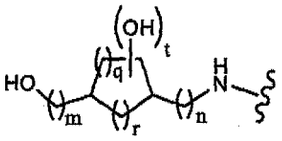
$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ y $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es un grupo distinto a $-CH_2-R_{10}$, donde R_{10} es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, y fosfonooxi. En algunas realizaciones, R_5 es un grupo distinto a $-CH_2-R_{10}$, donde R_{10} es C_{1-4} alquilcarboxamida. En algunas realizaciones, R_5 es un grupo distinto a $-CH_2-R_{10}$, donde R_{10} es C_{1-4} alquilsulfonil. En algunas realizaciones, R_5 es un grupo distinto a $-CH_2-R_{10}$, donde R_{10} es di-C_{1-4}-alquilcarboxamida. En algunas realizaciones, R_5 es un grupo distinto a $-CH_2-R_{10}$, donde R_{10} es fosfonooxi.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$.

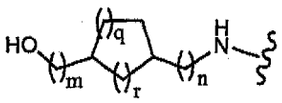
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es a grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1. En algunas realizaciones, "m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1. En algunas realizaciones, "q" es 0 o 1 y "r" es 1 o 2. En algunas realizaciones, "t" es 1. En algunas realizaciones, "t" es 0.

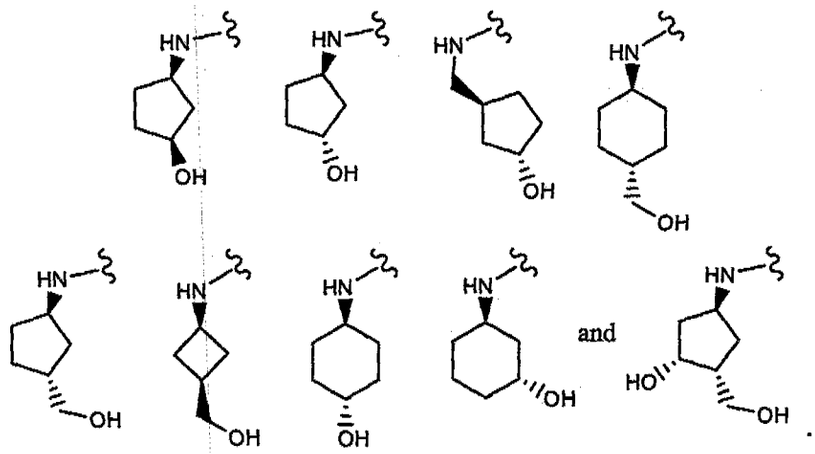
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es un grupo de la Fórmula (**B**):



(B)

donde "m", "n", "q" y "r" son como están descritos aquí, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de:



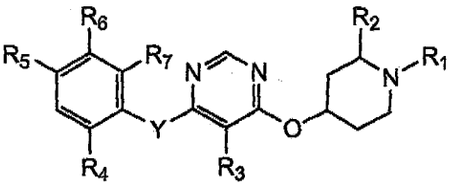
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_6 es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_6 es F.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_7 es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde R_7 es CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIa**):



(IIa)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

Y es NH u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

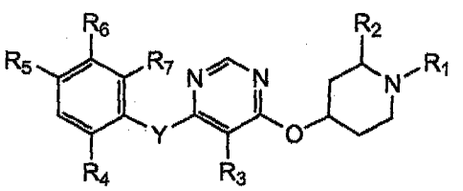
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIa**):



(IIa)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

Y es NH u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

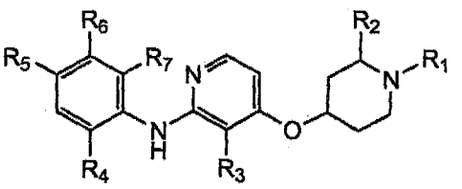
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIc**):



(IIc)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

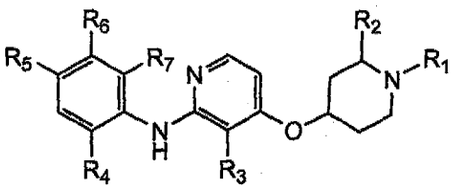
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIc**):



(**IIc**)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

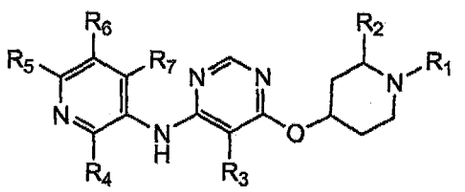
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIe**):



(**IIe**)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

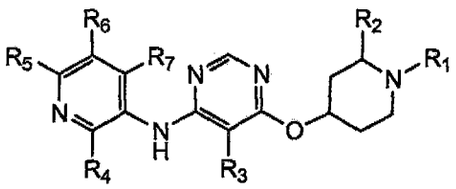
R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH,

$CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

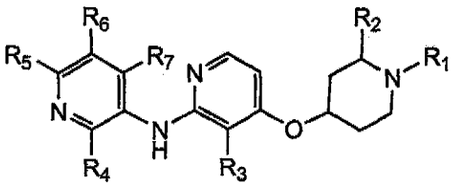
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIg**):



(IIg)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

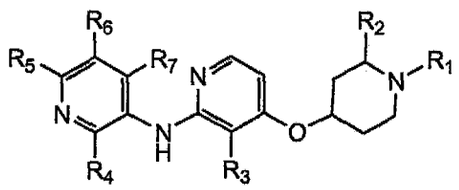
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropil, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-il, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIg**):



(IIg)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

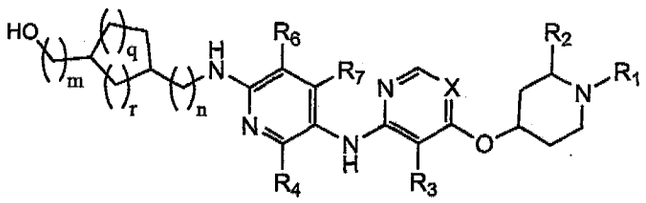
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (**IIi**):



(IIi)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

"m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1;

"q" es 0 o 1;

"r" es 1 o 2;

X es N u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquil;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

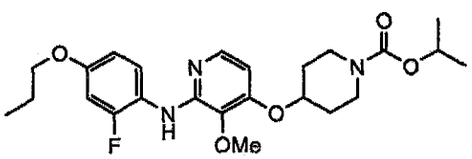
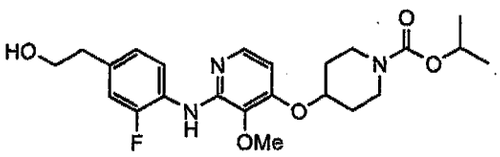
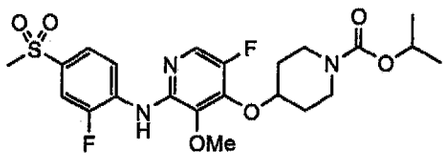
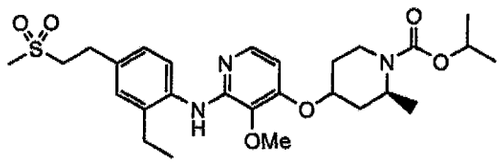
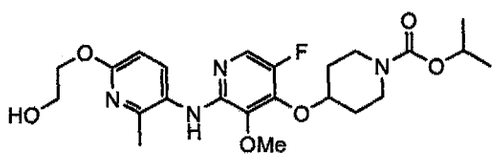
R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

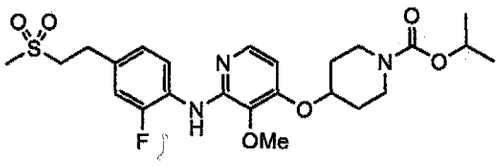
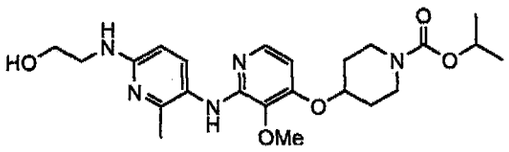
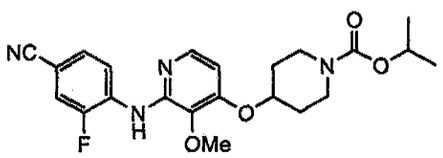
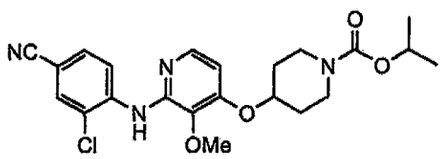
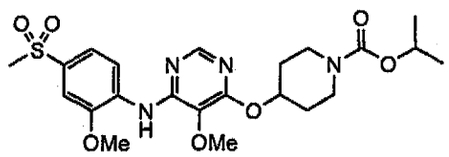
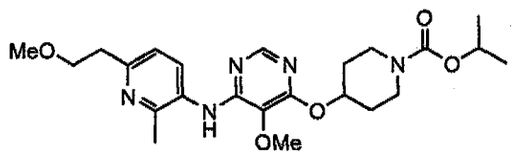
Algunas realizaciones de la presente invención incluyen todas las combinaciones de uno o más de los compuestos seleccionado del siguiente grupo en la Tabla A:

TABLA A

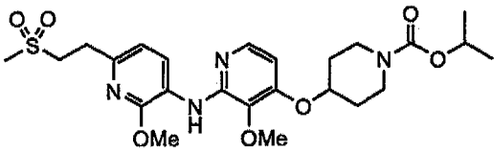
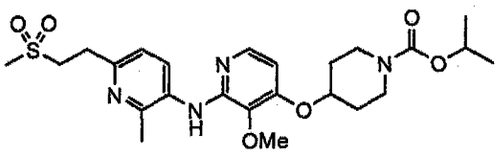
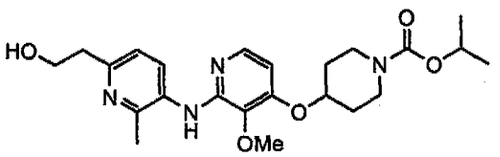
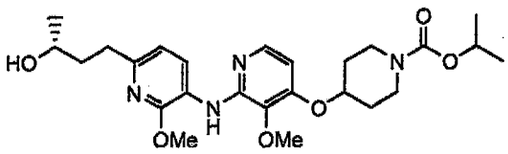
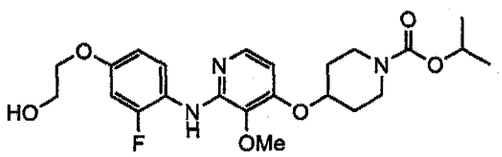
Comp No.	Estructura	Nombre Químico

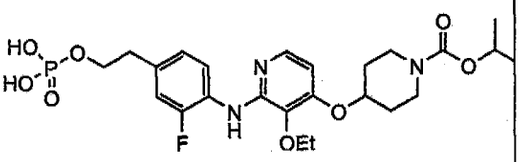
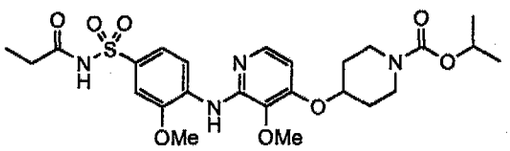
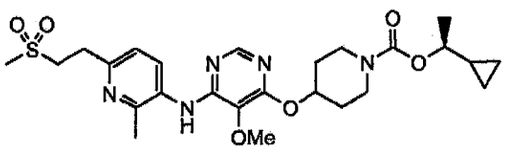
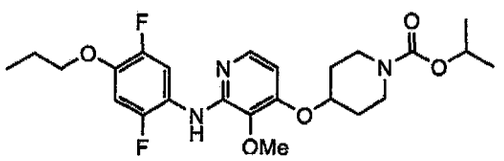
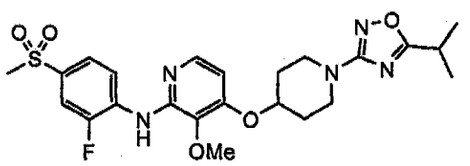
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
1		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
2		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
3		isopropil éster del ácido 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
4		isopropil éster del ácido (*S*)-4-{2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxílico
5		isopropil éster del ácido 4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

174

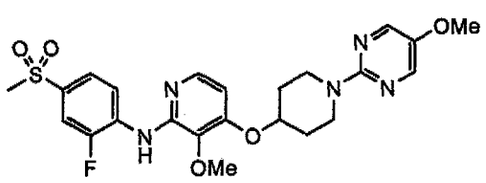
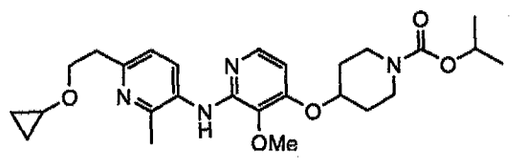
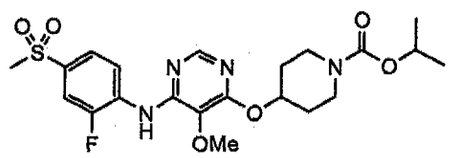
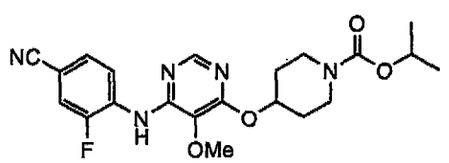
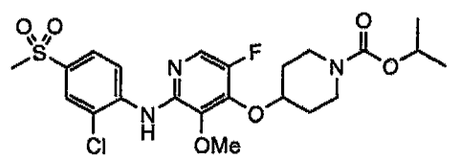
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
6		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
7		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
8		isopropil éster del ácido 4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
9		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
10		isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
11		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

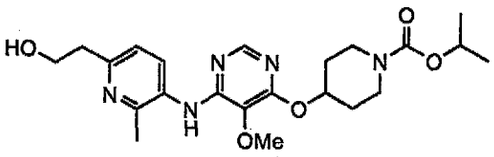
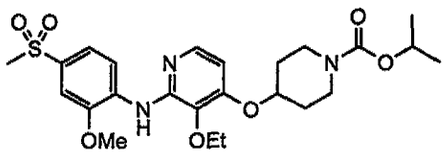
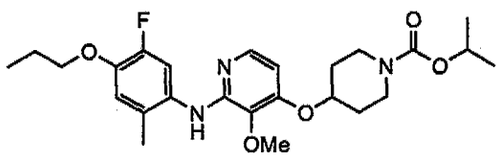
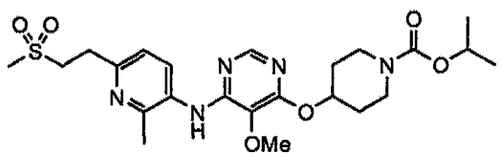
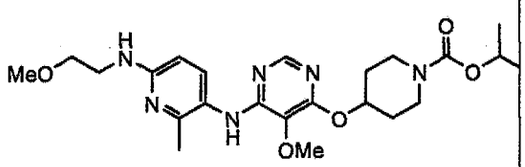
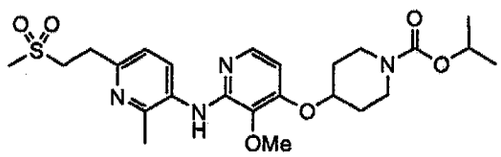
176

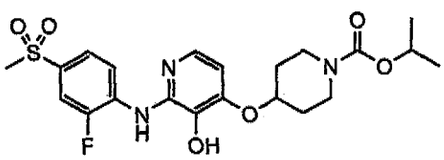
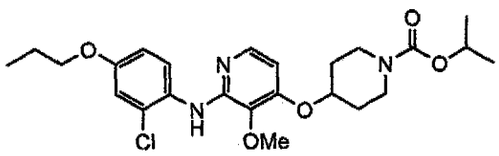
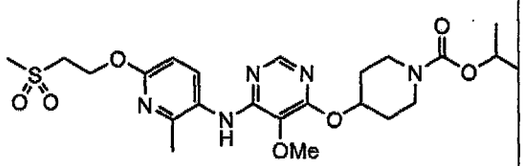
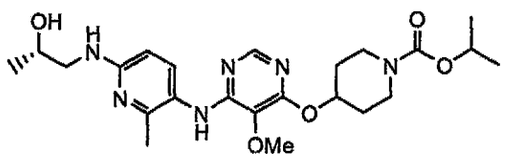
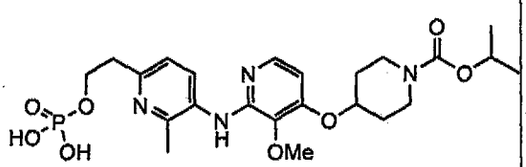
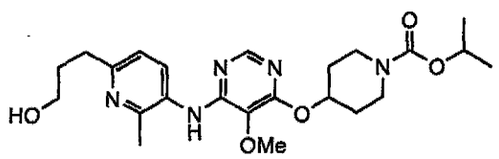
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
12		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
13		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
14		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
15		isopropil éster del ácido (*R*)-4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
16		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

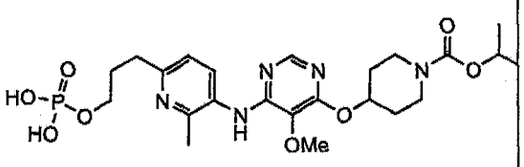
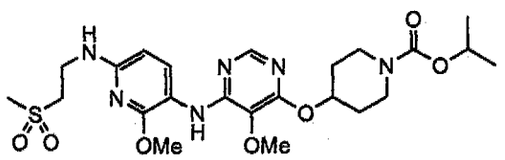
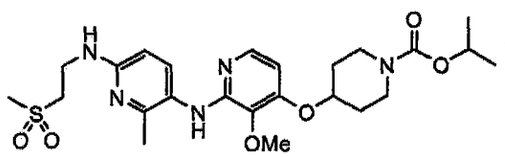
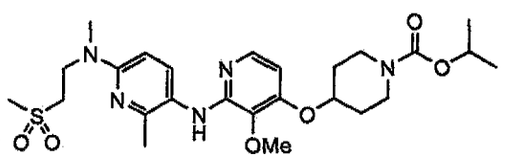
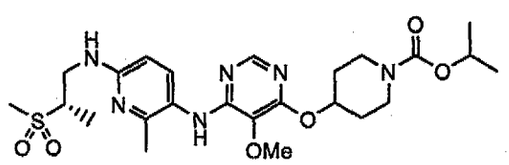
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
17		isopropil éster del ácido 4-{3-Etoxi-2-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
18		isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
19		1-ciclopropil-etil éster del ácido (*S*)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
20		isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
21		(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina

177

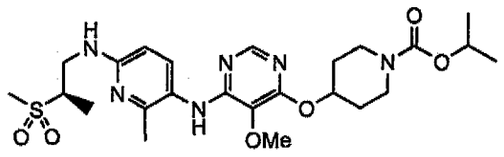
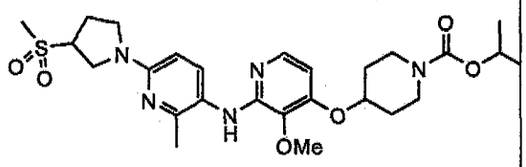
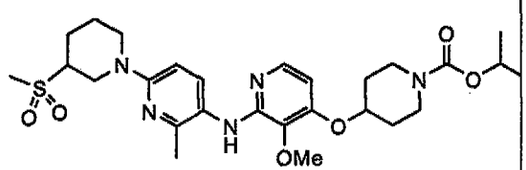
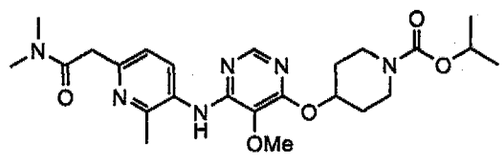
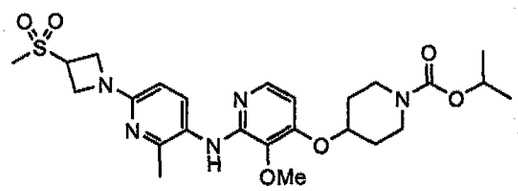
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
22		(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina
23		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
24		isopropil éster del ácido 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
25		isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
26		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
27		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
28		isopropil éster del ácido 4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
29		isopropil éster del ácido 4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
30		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
31		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
32		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
33		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
34		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
35		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
36		isopropil éster del ácido (*S*)-4-{6-[6-(2-Hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
37		isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
38		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

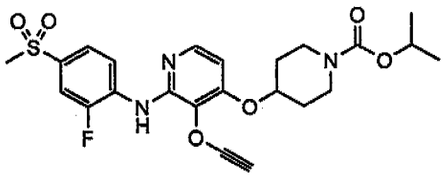
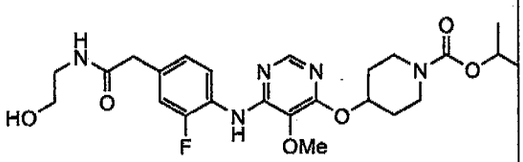
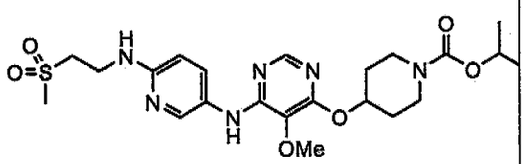
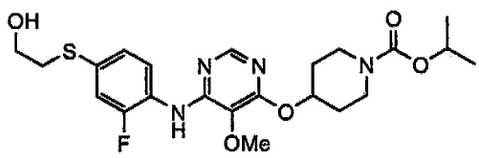
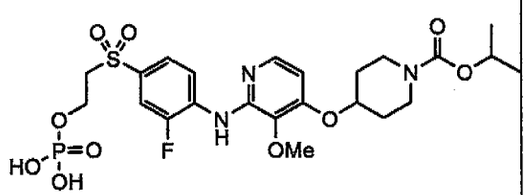
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
39		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
40		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
41		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
42		isopropil éster del ácido 4-(2-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
43		isopropil éster del ácido (*S*)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

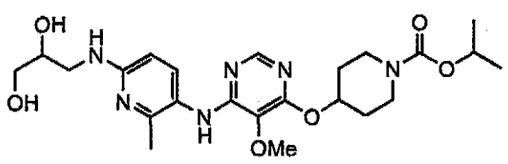
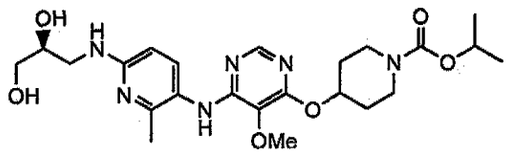
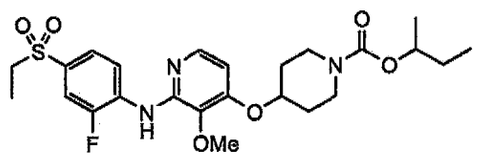
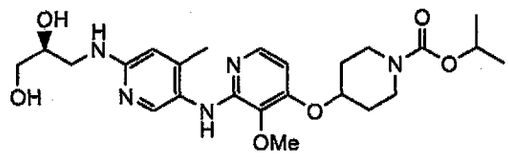
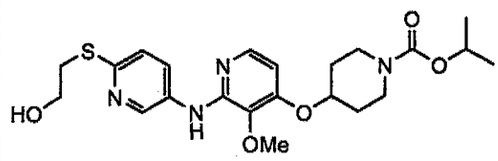
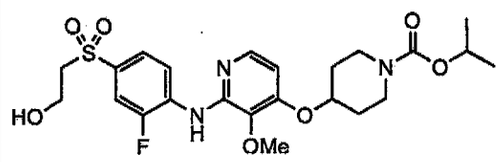
181

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
44		isopropil éster del ácido (*R*)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
45		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
46		isopropil éster del ácido 4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
47		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
48		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-azetidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

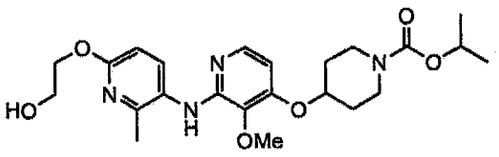
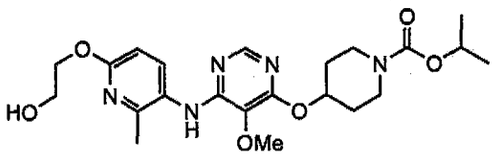
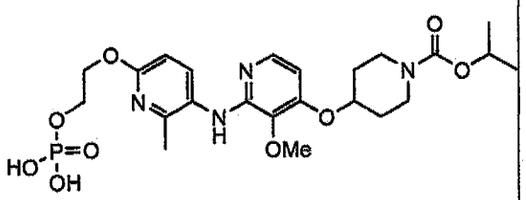
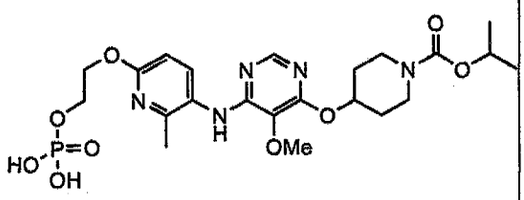
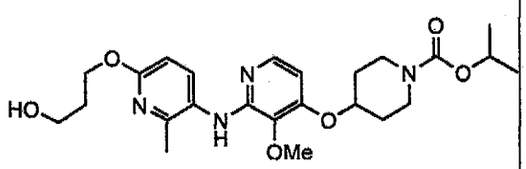
183

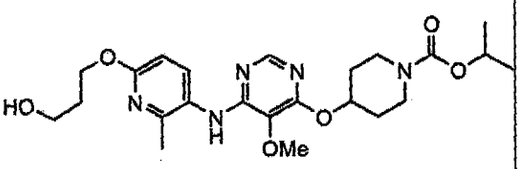
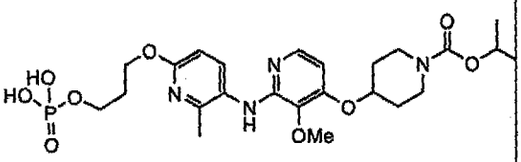
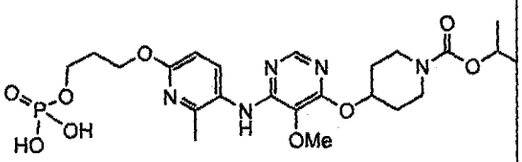
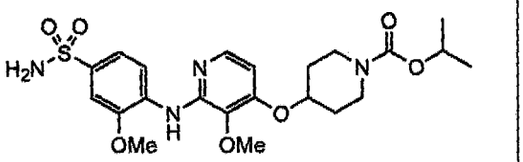
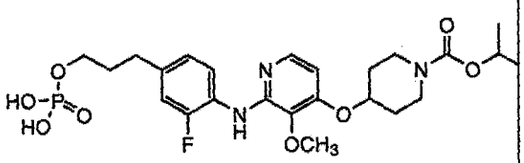
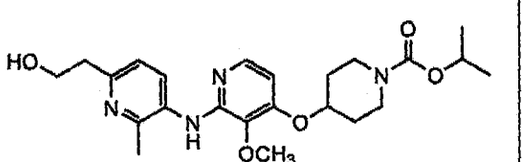
182

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
49		isopropil éster del ácido 4-[3-Etyniloxi-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
50		isopropil éster del ácido 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenilamino}-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
51		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
52		isopropil éster del ácido 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
53		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

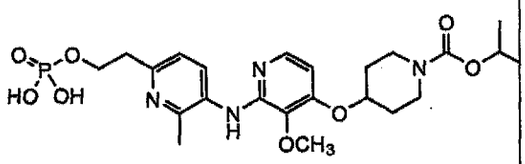
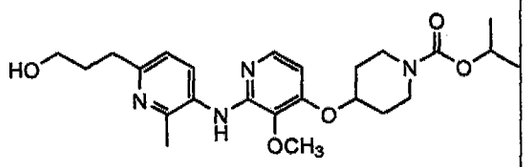
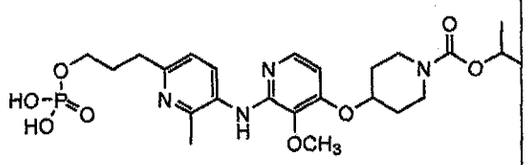
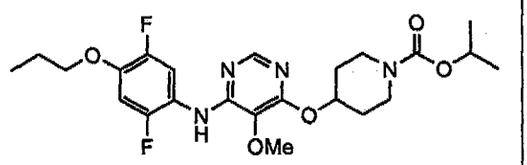
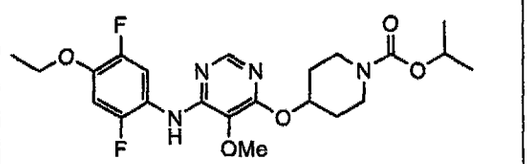
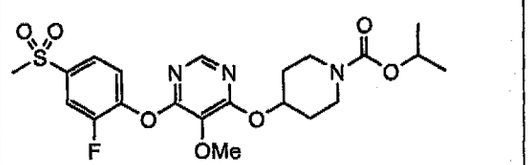
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
54		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
55		isopropil éster del ácido (*S*)-4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
56		sec-butil éster del ácido 4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
57		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
58		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
59		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

184

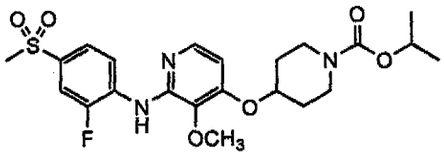
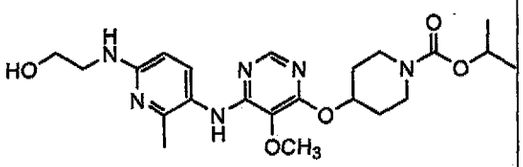
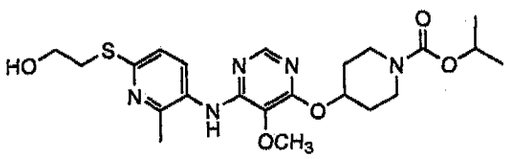
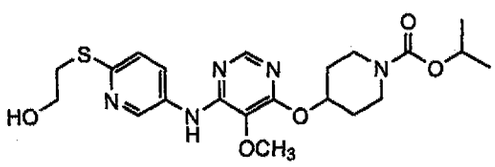
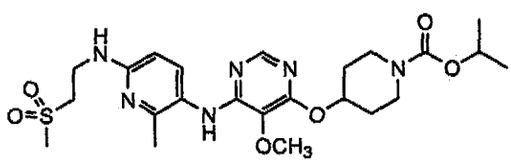
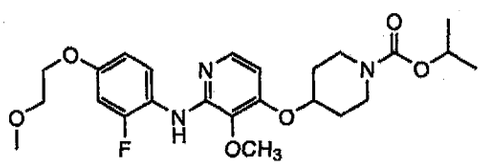
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
60		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
61		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
62		isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
63		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
64		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

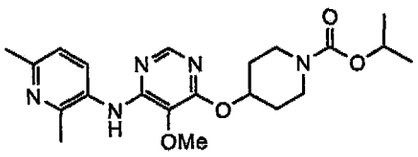
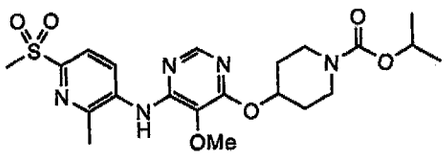
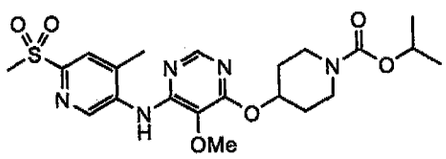
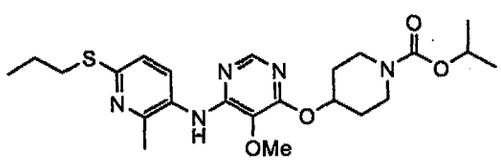
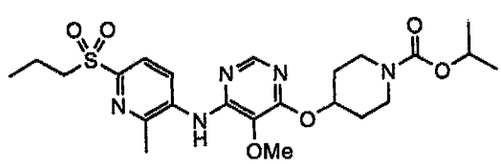
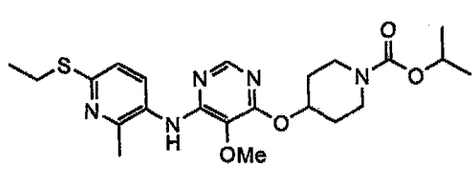
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
65		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
66		isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
67		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
68		isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
69		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
70		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

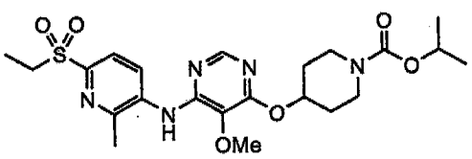
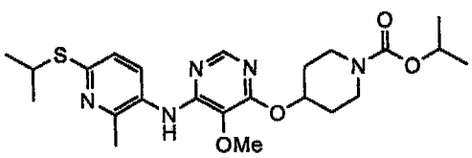
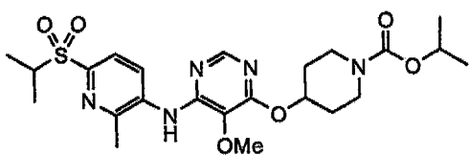
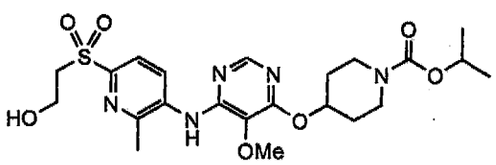
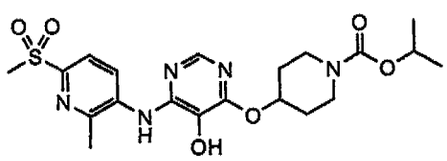
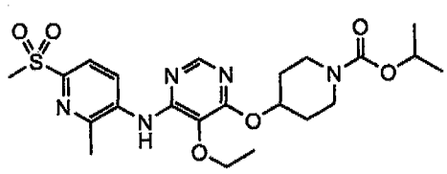
186

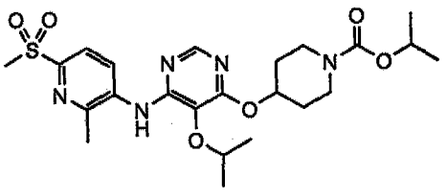
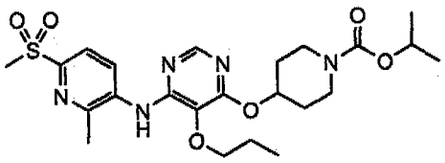
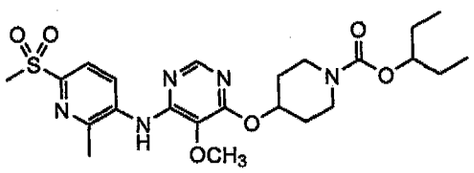
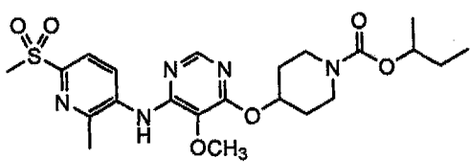
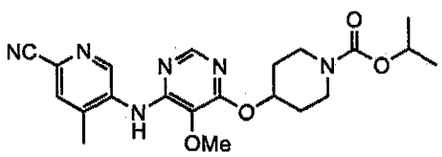
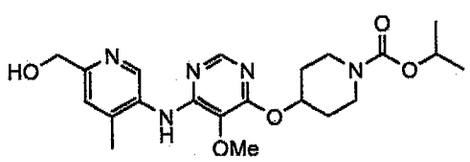
Comp No.	Estructura	Nombre Químico
71		isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
72		isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
73		isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
74		isopropil éster del ácido 4-[6-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
75		isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
76		isopropil éster del ácido 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

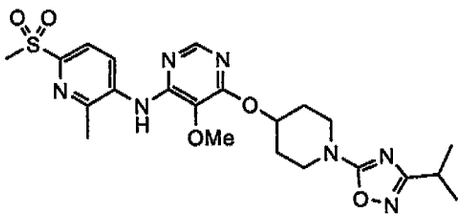
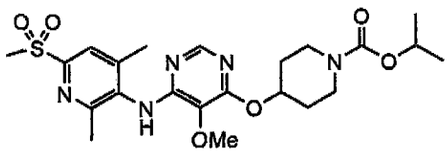
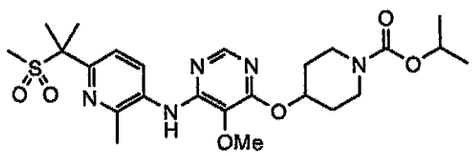
188

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
77		isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
78		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
79		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
80		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
81		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
82		isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
83		isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
84		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
85		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
86		isopropil éster del ácido 4-[5-Metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
87		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
88		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
89		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
90		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
91		isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
92		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
93		isopropil éster del ácido 4-[5-Hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
94		isopropil éster del ácido 4-[5-Etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
95		isopropil éster del ácido 4-[5-Isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
96		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
97		1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
98		sec-butil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
99		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
100		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

Comp No.	Estructura	Nombre Químico
101		{6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina
102		isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2,4-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
103		isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo aquellos ilustrados en la TABLA A, abarcan todas las sales, solvatos, y particularmente hidratos, farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

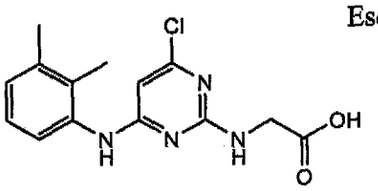
Métodos Sintéticos Generales

La *de novo* biosíntesis de nucleótidos de pirimidina proporciona los precursores esenciales para múltiples eventos relacionados con el crecimiento en las eucariotas superiores. Ensamblados a partir de ATP, bicarbonato y glutamina, los nucleótidos de uracil y citosina son el combustible para la síntesis de ARN, ADN, fosfolípidos, UDP azúcares y glicógeno. Durante las pasadas 2 décadas se ha hecho un progreso considerable en dilucidar los mecanismos mediante los cuales las pirimidinas celulares son moduladas para satisfacer las necesidades de la célula. Estos estudios apuntan hacia una evidencia en aumento de la cooperación entre las rutas claves de señalización celular y los elementos básicos del metabolismo celular, y sugieren que estos eventos tienen el potencial para determinar los distintos destinos celulares, incluyendo el crecimiento, la diferenciación y la muerte.

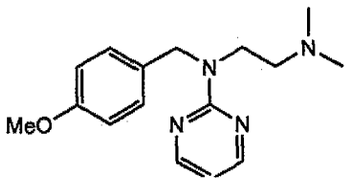
Como un resultado de su profundo significado biológico en las eucariotas superiores

y la utilización del núcleo pirimidina en un número de fármacos comercializados (**Esquema 1**) y otros compuestos medicinalmente relevantes, las pirimidinas y las piridinas juegan un papel de pivote como quemotipos en las campañas de descubrimiento de fármacos. Como una consecuencia directa de esto existe una riqueza en literatura científica que describe la construcción sintética, así como la elaboración y modificación química de estas clases de heterocilos.

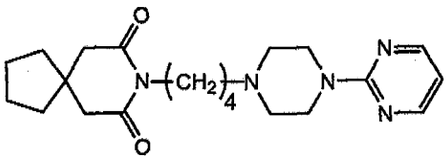
Esquema 1



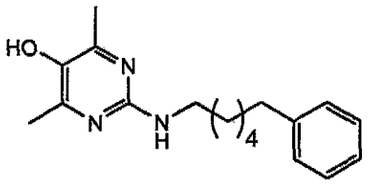
aronixil [1]



tonzilamina [2]



buspirona [3]



enazadrem [4]

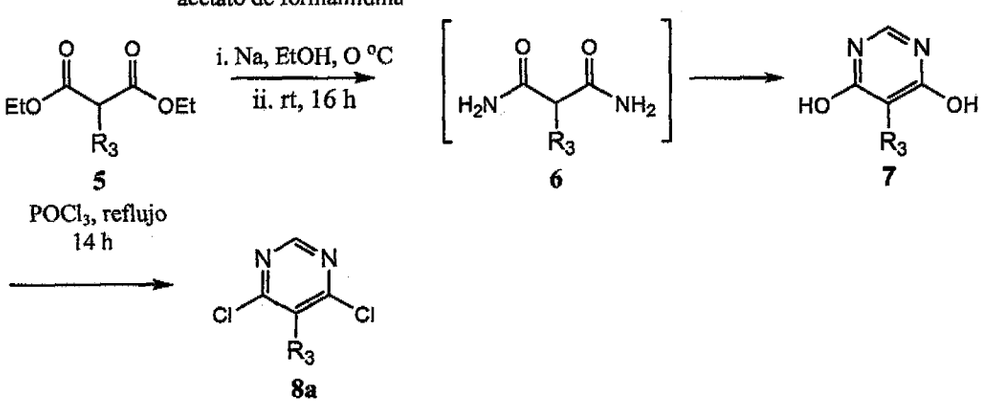
Los nuevos derivados de la piridina y la pirimidina sustituidos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo a una variedad de manipulaciones sintéticas, todo lo cual sería familiar para un experto en el arte de la química orgánica sintética. Ciertos métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en los Esquemas 2-9 como están reflejados en esta sección de la descripción.

El común intermediario **8** de dicloro sustituido, usado como un punto de partida para la síntesis de los compuestos de la presente invención puede ser preparado como es representado en el **Esquema 2a**. Esto es realizado en dos pasos a partir de un di-C_{1-6}-alquilmalonato, un di-C_{1-6}-alquilmalonato particularmente útil es el dietil malonato **5**. La ciclización para la 4,6-dihidroxipirimidina **7** es lograda reaccionando **5** con formamidina en presencia de un alkóxido de metal álcali, mezclando el malonato y todo o parte de la formamidina con el alkóxido o con el alkóxido y el resto de la formamida. Los reactivos alternativos tales como el dimetilmalonato, el metóxido de sodio, la formamida, en solventes alcohólicos de bajo peso molecular, incluyendo el metanol, el etanol, el 2-propanol y similares, pueden ser utilizados en la síntesis calentando a un rango de temperatura entre alrededor de 80 a alrededor de 100°C por alrededor de 30 mins a alrededor de 90 mins seguido por estimulación con ácido mineral. La preparación de las dihidroxipirimidinas

también puede ser lograda usando microorganismos tal como el *Rhodococcus* (ver para referencia WO97008152 A1).

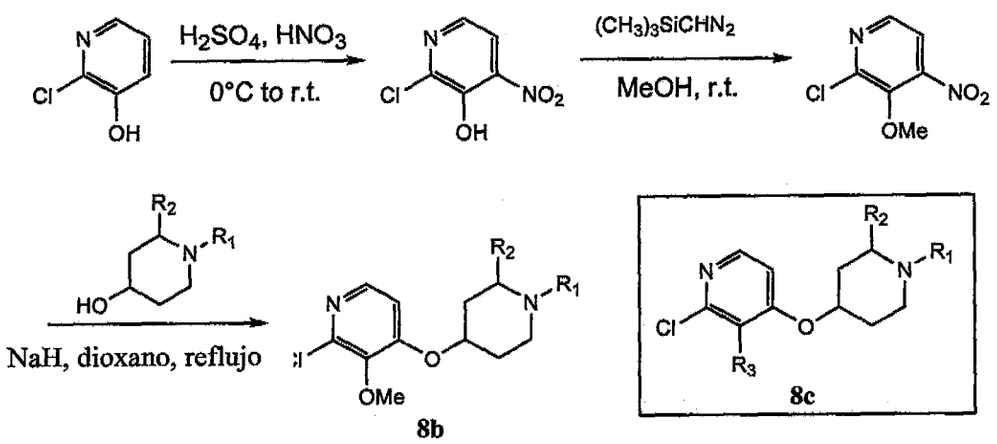
Un intermediario usado en la preparación de los compuestos de la presente invención es el Intermediario **8a**. La cloración de las posiciones del anillo **4** y **6** para producir el Intermediario **8a** puede ser llevada a cabo reaccionando **7** con un reactivo de cloración, tal como, fosgeno, $POCl_3$ (para referencia ver A. Gomtsyan *y otros*, J. Med. Chem. 2002, 45, 3639–3648), tionil cloruro, oxalil cloruro y por las mezclas de los anteriores reactivos incluyendo PCl_3 / $POCl_3$ a elevadas temperaturas de reacción. La preparación del Intermediario **8a** es ilustrada en el Esquema 2a a continuación:

Esquema 2a



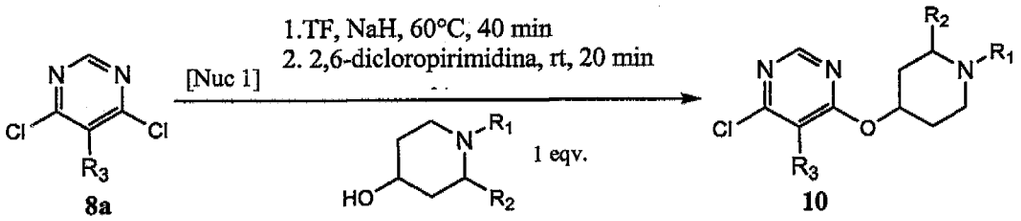
Otro intermediario que puede ser usado en la preparación de compuestos de la presente invención es el Intermediario **8b**. La preparación del Intermediario **8b** puede ser preparado como es ilustrado en el **Esquema 2b**. La nitración de la 2-cloro-3-hidroxi piridina proporciona 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol. El hidroxil puede ser protegido con un grupo apropiado para el uso durante los pasos restantes del esquema o el grupo hidroxil puede ser alquilado, por ejemplo, metilado usando TMS diazometano para dar 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina. La sustitución nucleofílica del grupo nitro con una 4-hidroxil piperidina puede proporcionar el Intermediario **8b**. Usando pasos similares, el Intermediario **8c** general puede ser preparado.

Esquema 2b

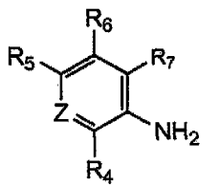


Las reacciones de sustitución aromáticas térmicas convencionales de aminas y alcoholes con pirimidinas halogenadas han sido bien documentadas (ver por ejemplo A. G. Arvanitis *y otros*, J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805–818 y referencias de allí). Las reacciones de sustitución aromáticas nucleofílicas (SN_{Ar}) de pirimidinas halogenadas deficientes en electrones son usualmente rápidas y de alto rendimiento. Sin embargo, en ciertos casos, tales como los heterociclos ricos o neutrales en electrones, una sustitución exitosa es lograda por el calentamiento prolongado. Para facilitar la rápida entrada en muchos de los compuestos de la invención fue utilizada la síntesis con microondas (**Esquemas 3 y 4**). El sintetizador de Smith de Personal Chemistry es un instrumento de calentamiento de campo enfocado disponible comercialmente que proporciona condiciones más seguras y más uniformes para realizar las reacciones de sustitución catalizadas por bases representadas en el Esquema. Las bases empleadas para tales conversiones incluyen las aminas terciarias tal como la trietilamina, la base de Hunig (es decir diisopropil-etilamina), N-metilmorfolina y similares. Alternativamente, un experto en el arte puede emplear hidruros de metal álcali, carbonatos de metal álcali (tal como, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 y similares), un hidrógenocarbonato de metal álcali (tal como, $LiHCO_3$, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ y similares). Solventes apropiados incluyen solvente etéreo tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares. Los tiempos de reacción para acceder a los intermediarios típicos, tal como el Intermediario **10**, pueden oscilar desde alrededor de 300 s a alrededor de 3000 s y cuando son empleados los métodos térmicos convencionales de alrededor de 20 mins a alrededor de 120 mins.

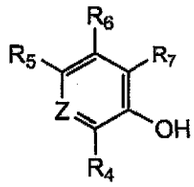
Esquema 3



Los métodos para la conversión de la piridina y la pirimidina **10** monosustituidas intermediarias son ilustrados en el **Esquema 4**. Un método incluye usar aminaciones catalizadas de paladio. Esta estrategia sintética ha surgido como una herramienta poderosa para la síntesis de anilinas aril y heteroaril sustituidas en tiempos recientes (para referencia ver S. L. Buchwald., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131 y referencias de allí). Las reacciones de adición pueden ser conducidas usando una amina sustituida apropiada (Intermediario **16**) o alcohol (Intermediario **17**) en presencia de un paladio un catalizador de metal de transición alternativo



16



17

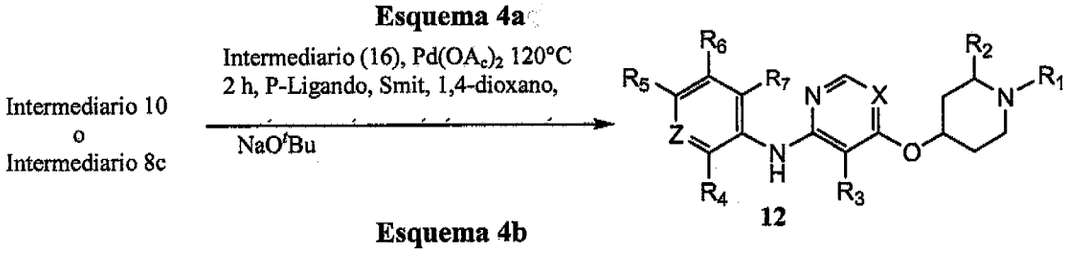
seleccionado de, pero no limitados a, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, CuI, $Cu(OTf)_2$, $Ni(COD)_2$, $Ni(acac)_2$ en un solvente anhídrido apropiado (tal como, TF, 1,4-dioxano, y similares) con una base fuerte de alkóxido de metal álcali (tal como, NaO^tBu, KO^tBu y similares). Un ligando apropiado empleado en este paso puede ser seleccionado a partir de BINAP, P(o-tolil)$_3$, tBu_3P, DPPF, $P[N(^tBu)CH_2CH_3]_3N$ y similares cuando el catalizador es un complejo derivado del paladio.

Alternativamente, para aminaciones aril "de tipo Ullman" catalizadas por complejos derivados del cobre, la base empleada puede ser seleccionada a partir de un carbonato de metal álcali en un solvente polar aprótico (tal como *N,N*-dimetilacetamida, DMF, DMSO, y similares) con L-prolina, N-metilglicina o dietilsaliciclamida como el ligando (para referencia ver D. Ma, Organic Lett., 2003, 5, 14, 2453 – 2455).

196

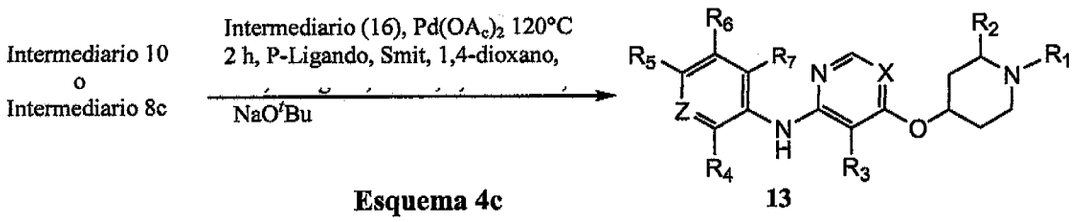
Esquema 4 – Adición de Nuc 2

Esquema 4a



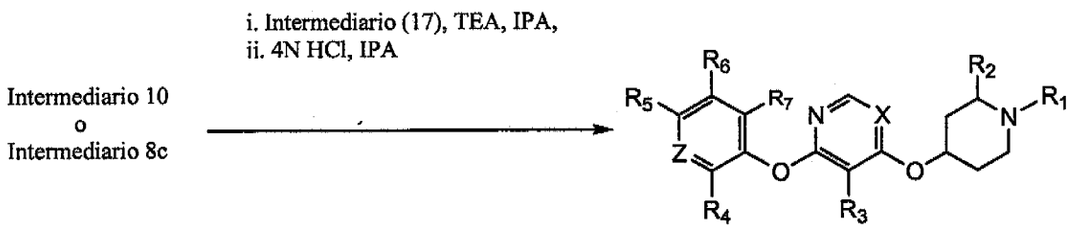
12

Esquema 4b



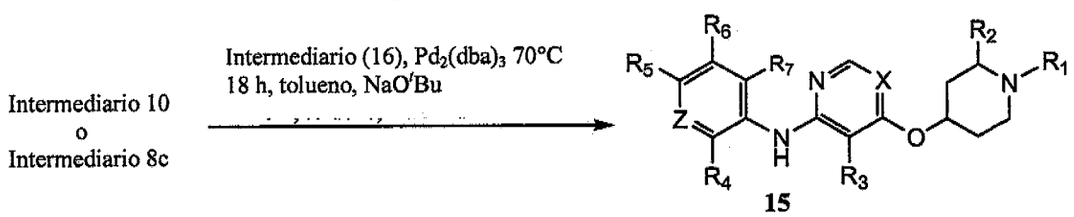
13

Esquema 4c



14

Esquema 4d



15

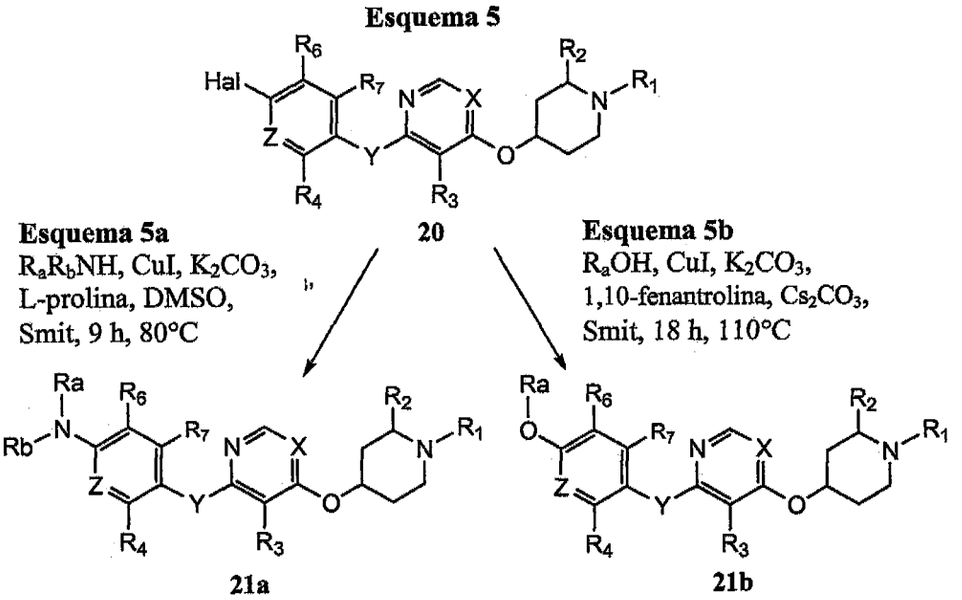
Los compuestos de las Fórmulas generales **12** a **15** pueden también ser obtenidos revirtiendo el orden de los pasos de la reacción (es decir introducción del Nuc 2 seguido por el Nuc 1), donde el paso inicial comprende la introducción del Intermediario **16** o **17** usando base en ^{i}PrOH seguido por la adición de 4N HCl en dioxano seguido por la adición de 4-hidroxil piperdinil sustituido.

Como es ilustrado en el **Esquema 5**, acoplamientos similares catalizados por metales de transición pueden también ser utilizados para obtener moléculas de Fórmula general **21a** (**Esquema 5a**) donde el Intermediario **20** (Hal = Br, I y similares) es modificado para dar análogos con sustituyentes de alquil amino (es decir, NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquil o un C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido como es descrito aquí, o R_a y R_b junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, tal como la pirrolidina,

198

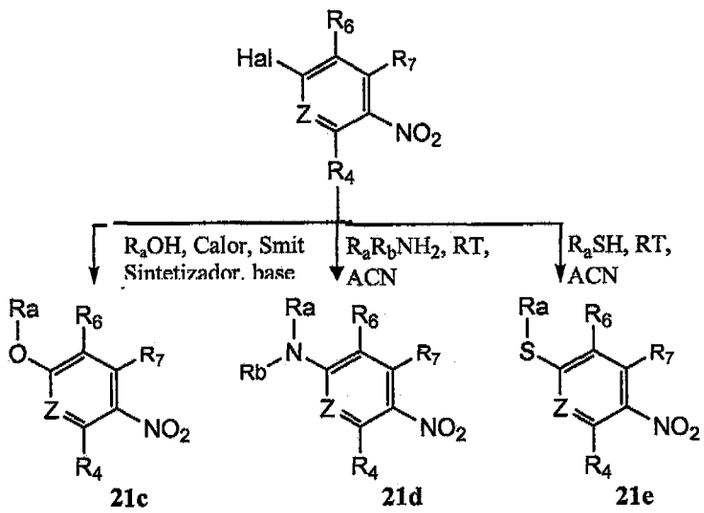
la piperdina, y similares). Alternativamente, el átomo de enlace puede ser oxígeno utilizando el método de catalizado por CuI para la formación C-O aromática descrita por Buchwald (ver para referencia S. L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976) utilizando, por ejemplo, 10 % en mol de CuI, 20 % en mol de 1,10-fenantrolina, 2 equivalentes de Cs_2CO_3, a 110°C durante 18 h, con una sustitución de yodo en el Intermediario **20** (**Esquema 5b**).

Esquema 5

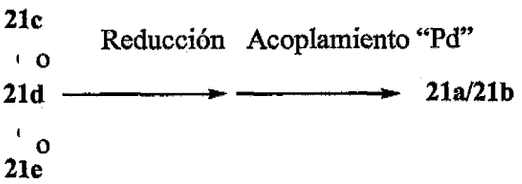


Alternativamente, los compuestos de las Fórmulas **21a** y **21b** pueden también ser preparados como es ilustrado en el Esquema **5c**.

Esquema 5c



Ese método es particularmente útil para cuando R_3 es un grupo alcoxi. Una variedad de compuestos de alcohol, amina y tiol pueden ser introducidos resultando en el grupo R_5 para proporcionar los Intermediarios **21c**, **21d** y **21e**. Los Intermediarios **21c**, **21d** y **21e** pueden subsiguientemente ser reducidos a las correspondientes aminas y finalmente acoplados para proporcionar los compuestos de la presente invención. Los métodos de acoplamiento incluyen aquellos descritos en el **Esquema 4a** a **4d**, *supra*.



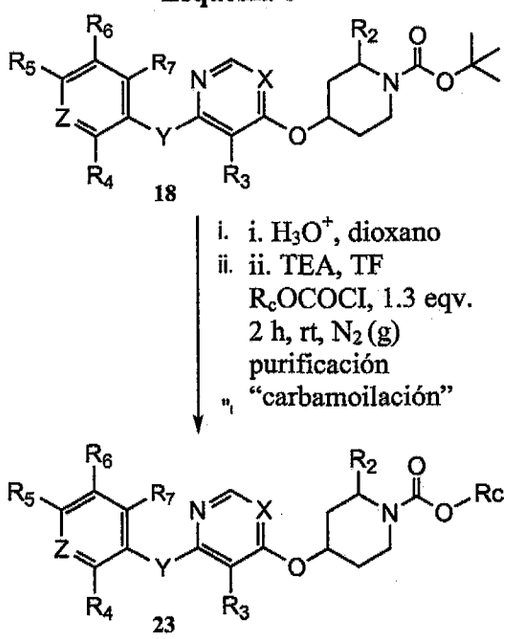
Una sustitución particular para los Intermediarios **12**, **13**, **14**, y **15** es donde R_1 = C(O)O-C_{1-6} alquil donde el alquil es opcionalmente sustituido como es descrito aquí. Los uretanos de este tipo pueden ser preparados directamente a partir de los intermediarios representados en los **Esquemas 3** y **4** cuando R_1 = H. En ciertas reacciones, el uso de un grupo protector de nitrógeno apropiado (tal como, ^{t}Boc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc y similares) puede ser necesario durante la posterior modificación química del núcleo. La desprotección puede ser lograda usando reactivos estándares familiares para un experto en el arte (estos pueden incluir TFA, ácido mineral, gas hidrógeno / Paladio y similares en un sistema de solventes alcohólico o etéreo elegidos a partir del metanol, el etanol, el *tert*-butanol, el TF, el 1,4-dioxano, y similares). En las ocasiones cuando la molécula diana contiene 2 grupos protectores, una estrategia de protección ortogonal puede ser adoptada. La amina secundaria desprotegida (R_1 = H) puede subsiguientemente ser modificada correspondientemente.

Los **Esquemas 6** y **7** ilustran tales químicas donde la generación de un carbamato

puede ser realizada usando una reacción apropiada en presencia de una base, por ejemplo, una base amina terciaria tal como TEA, DIEA y similares, en un sistema de solventes inertes.

Como es ilustrado en el **Esquema 6**, el Uretano **23** puede ser obtenido mediante una reacción del uretano usando $R_cOC(O)$-haluro (donde R_c es C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido como el descrito aquí, y el haluro es cloro, bromo, o yodo, particularmente útil es el cloro) en un solvente inerte con o sin una base. Las bases apropiadas incluyen un carbonato de metal álcali (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógenocarbonato de metal álcali (tal como, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio, y similares), hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares), una amina terciaria (tal como, *N*,*N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazole, poly-(4-vinilpiridina), y similares).

Esquema 6

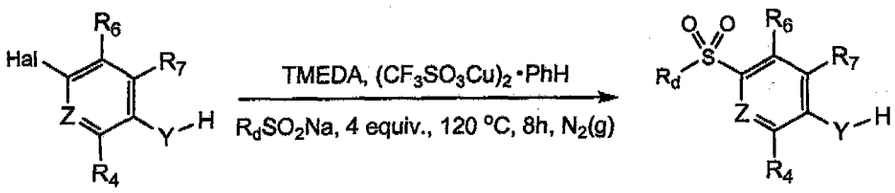


El solvente inerte incluye los solventes de halocarbonos inferiores (tal como, el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo, y similares), los solventes etéreos (tal como, el tetrahidrofurano, el dioxano, y similares), los solventes aromáticos (tal como, el benceno, el tolueno, y similares), o los solventes polares (tal como, *N*,*N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y similares). La temperatura de la reacción oscila desde alrededor de -20°C a 120°C, preferiblemente desde alrededor de 0°C a 100°C.

El esquema **7** ilustra la síntesis de las aril/hetero-alquil sulfonas **26** las cuales son usadas como bloques constructores de aril en el **Esquema 4** de la presente invención. Los

métodos comunes para preparar estas sulfonas incluyen la oxidación de sulfuros usando un agente de oxidación (es decir, H_2O_2) o la sulfonilación de arenas usando haluros de aril sulfonil o ácidos sulfónicos de aril en presencia de un catalizador ácido fuerte (ver para referencia general: la Química Orgánica del Azufre; Oae S., Ed.; Plenum Press: New York, 1977). La conversión óptima de arena **26** opcionalmente 2,5-disustituida fue lograda de manera térmica donde Hal es preferiblemente yodo usando 5 % en mol $(CuOTf)_2$·FH y 10 % en mol N,N'-dimetiletilenediamina en DMSO por el método de Wang y otros (ver para referencia Wang Z.; Baskin J. M., Org. Lett., 2002, 4, 25, 4423–4425). En algunas realizaciones, R_4 y R_6 son cada uno independientemente H, halógeno, o C_{1-6} alquil; R_7 es H; Hal = Br, I; y Y = O o NH.

Esquema 7

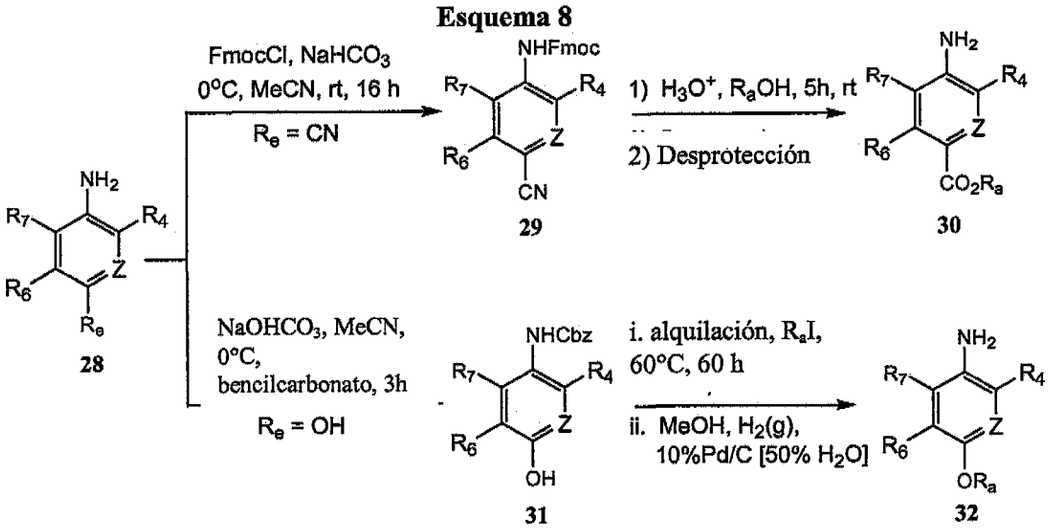


25 **26**

Los métodos sintéticos orgánicos estándares alternativos pueden ser usados para introducir sustituyentes alternativos en el componente de Ar. En un ejemplo donde el átomo de enlace es Y = NH, la manipulación puede ser llevada a cabo protegiendo la funcionalidad de la amino anilina usando pasos de protección desprotección de FmocCl y CbzCl estándares familiares para un experto en el arte (**Esquema 8**, donde R_4, R_6 y R_7 tienen el mismo significado que el descrito aquí) y subsiguientemente usando la anilina desprotegida en los pasos subsiguientes tal como aquellos representados en el **Esquema 4**. En algunas realizaciones de la invención R_4 es halógeno, y R_6 es H o halógeno.

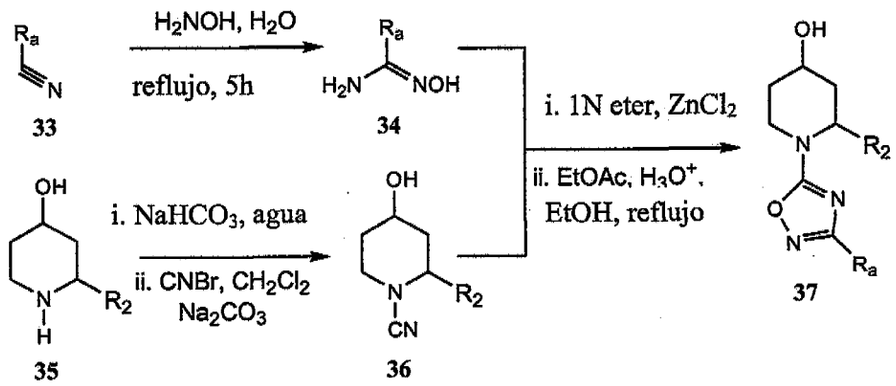
201

Esquema 8



La síntesis de la variante del 3,5-oxadiazolil es representada en el **Esquema 9**. El acoplamiento catalizado por cloruro de Zinc(II) de amidoxima **34** con el derivado **36** de CNBr, 4-hidroxipiperidina, produjo bloques constructores **37** después de la estimulación acídica, el cual fue subsiguientemente utilizado en la reacción de las secuencias representadas como se ilustra en el **Esquema 3**.

Esquema 9



Los grupos protectores pueden ser requeridos para funcionalidad o funcionalidades variadas durante la síntesis de algunos compuestos de la invención. Correspondientemente, los grupos protectores representativos que son apropiados para una amplia variedad de transformaciones sintéticas son descritos en Greene y Wuts, *Protective Grupos in Organic Syntesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons, New York, 1999, cuya descripción está incorporada aquí como referencia en su totalidad.

203

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantíomeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantíomeros individuales y diastereómeros, los cuales surgen como una consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la presente invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es realizada mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los practicantes en el arte.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En adición a los anteriores usos beneficiosos para los compuestos de la presente invención descritos aquí, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades adicionales. Sin limitación, estas incluyen lo siguiente.

Las patologías más significativas en la Diabetes tipo II son la señalización por insulina anormal en sus tejidos diana ("resistencia a la insulina") y falla de las células que producen insulina del páncreas para segregar un grado apropiado de insulina en respuesta a una señal hiperglicémica. Las terapias corrientes para tratar esto último incluyen a los inhibidores del canal de potasio sensible a ATP de las células β para activar la liberación de los almacenes de insulina endógena, o la administración de la insulina exógena. Ninguno de estos logra la normalización debida de los niveles de glucosa en sangre y ambos corren el riego de inducir una hipoglicemia. Por estas razones, ha existido un interés intenso en el desarrollo de productos farmacéuticos que funcionan en una acción dependiente de la glucosa, es decir potenciadores de la señalización por glucosa. Los sistemas fisiológicos de señalización que funcionan de esta manera están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través de su proteína G afín acoplada al receptor para estimular la producción de cAMP en las células β pancreatíticas. El cAMP incrementado no parece resultar en la estimulación de la liberación de insulina durante el estado preprandial o ayuno. Sin embargo, una serie de dianas bioquímicas de la señalización del cAMP, incluyendo el canal de potasio sensible al ATP, los canales de potasio sensibles al voltaje y la maquinaria exocitótica, son modificadas de manera tal que la respuesta secretora de la insulina a un estimulo de la glucosa postprandial este marcadamente mejorada. Correspondientemente, los agonistas de los GPCR novedosos de las células β, que funcionan de manera similar, incluyendo el **RUP3**, también estimularían la liberación de la insulina endógena y consiguientemente promoverían la normoglicemia en la Diabetes Tipo II.

Está también establecido que un cAMP incrementado, por ejemplo como resultado de la estimulación con GLP1, promueve la proliferación de las células β, inhibe la muerte de las

células β y de esta manera mejore la masa de los islotes. Este efecto positivo sobre la masa de las células β se espera sea beneficioso tanto en la Diabetes Tipo II, donde es producida insuficiente insulina, y la Diabetes Tipo I, donde la células β son destruidas por una respuesta autoinmune inapropiada.

Algunos GPCR de las células β, incluyendo el **RUP3**, están también presentes en el hipotálamo donde ellos modulan el hambre, la saciedad, la disminución del consumo de alimentos, el control y la disminución del peso y el gasto de energía. Por lo tanto, dada su función dentro del circuito hipotalámico, los agonistas o los agonistas inversos de estos receptores mitigan el hambre, promueven la saciedad y por lo tanto modulan el peso.

Está también bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa sobre otros sistemas fisiológicos. De esta forma, existe frecuentemente el co-desarrollo de estados de enfermedades múltiples (por ejemplo diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "Síndrome X") o enfermedades secundarias que claramente ocurren secundarias a la diabetes (por ejemplo la enfermedad renal, neuropatía periférica). De esta forma, se espera que el tratamiento efectivo de la condición diabética será a su vez beneficioso a tales estados de enfermedades interrelacionadas.

En algunas realizaciones de la presente invención el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes idiopática tipo 1 (Tipo 1b), diabetes autoinmune de comienzo lento en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de comienzo temprano (EOD), diabetes atípica de comienzo en jóvenes (YOAD), diabetes de maduración temprana en jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, isquemia coronaria, infarto isquémico, restenosis después de la angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto del miocardio (por ejemplo necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, condiciones de tolerancia anormal a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, acidosis metabólica, ketosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía deabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, isquemia coronaria, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, infarto del miocardio, infartos isquémicos transitorios, infarto, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo anormal de la

glucosa, condiciones de tolerancia anormal a la glucosa, condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, obesidad, disfunción erectil, desorden del tejido conectivo y la piel, ulceraciones en los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y compliance vascular anormal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo que comprenden administrar al individuo que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como es aquí descrito o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones el desorden relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de disminuir el consumo de alimento de un individuo que comprende administrar al individuo que necesita los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de inducir la saciedad en un individuo que comprende administrar al individuo que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo que comprende administrar al individuo que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los métodos donde el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar al receptor con un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 127. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista inverso. En algunas realizaciones, el compuesto es un antagonista. En algunas realizaciones, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo y las complicaciones del mismo. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es síndrome X. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** reduce el consumo de alimentos del individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** induce la saciedad en el individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con a compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce la ganancia de peso del individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto como el descrito aquí, para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto como el descrito aquí, para la producción de un medicamento para el uso en la disminución del consumo de alimentos de un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

207

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto como el descrito aquí, para la producción de un medicamento para el uso en la inducción de la saciedad en un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto como el descrito aquí, para la producción de un medicamento para el uso en el control y la disminución de la ganancia de peso en un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 a alrededor de 45. En algunas realizaciones, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 a alrededor de 45.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, como el descrito aquí, para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, como el descrito aquí, para el uso en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

SALES Y COMPOSICINES FARMACÉUTICAS

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (**Ia**) o cualquier fórmula descrita aquí, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la Fórmula (**Ia**) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

209

Las formulaciones pueden ser preparadas mediante un método apropiado, típicamente mediante el mezclado uniforme del (los) compuesto(s) activo(s) con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si fuera necesario, conformar la mezcla resultante en una forma deseada.

Excipientes convencionales, tal como agentes aglutinantes, rellenadores, agentes humectantes aceptables, lubricantes de tabletas, y desintegrantes pueden ser usados en tabletas y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden ser en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones aceitosas y acuosas, y siropes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden ser en forma de polvo seco que puede ser reconstituido con agua u otro vehículo líquido apropiado antes del uso. Aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsificantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), preservantes, y saborizantes y colorantes pueder ser añadidos a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenterales pueden ser preparadas disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido apropiado y filtrar esterilizando la solución antes del llenado y sellado de una frasco o ámpula apropiada. Estos son solo unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en el arte de la preparación de formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención puede ser formulado en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para aquellos expertos en el arte. Portadores apropiados farmacéuticamente aceptables, fuera de aquellos mencionados aquí, son conocidos en el arte; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Farmacy, 20ma Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., y otros).

Mientras es posible que, para el uso en un tratamiento, un compuesto de la invención pueda, en un uso alternativo, ser administrado como un químico crudo o puro, es preferible sin embargo presentar el compuesto o ingrediente activo en una composición o formulación farmacéutica adicional que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención de esta forma adicionalmente proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. El (Los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no demasiado(s) nocivo(s) para el destinatario del (los) mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo la intramuscular, la sub-cutánea y la intravenosa) o en una forma apropiada de administración

mediante inhalación, insuflación o por medio de un parche transdérmico. Los parches transdérmicos entregan un fármaco en una proporción controlada presentando el fármaco para la absorción de una manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa trasera impermeable, un adhesivo sensible a la presión simple y una capa protectora removible con un forro de liberación. Uno con conocimientos ordinarios en el arte entenderá y apreciara las técnicas apropiadas para la fabricación de un parche transdérmico eficaz deseado basado en las necesidades del especialista.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador, o diluyente convencional, puede de esta forma ser colocados en la forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tal como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones estériles inyectables para uso parental (incluyendo el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin principios o compuestos activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo conmensurada con el rango de dosificación diaria que se pretende emplear.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica es preferiblemente hecha en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son cápsulas, tabletas, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes tal como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores tal como almidón de maíz, almidón de papa o sodio carboximetil-celulosa; y con lubricantes tal como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo puede también ser administrado por medio de una inyección como una composición donde, por ejemplo, suero fisiológico, dextrosa o agua pueden ser usadas como un portador farmacéuticamente aceptable apropiado.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados como ingrediente activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del Receptor **RUP3**. El término "ingrediente activo" está definido en el contexto de una "composición farmacéutica" y significará un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto

primario farmacológico, por el contrario de un "ingrediente inactivo" el cual generalmente sería reconocido que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

La dosis cuando se usan los compuestos de la presente invención puede variar dentro de límites amplios, y como es habitual y es conocido para el doctor, debe ser apropiada a las condiciones del individuo en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a ser tratada, de la condición del paciente, del compuesto empleado o si es tratado un estado de la enfermedad agudo o crónico o es conducida una profilaxis o de si otros compuestos activos son administrados en adición a los compuestos de la presente invención. Dosis representativas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, alrededor de 0.001 mg a alrededor de 5000 mg, alrededor de 0.001 a alrededor de 2500 mg, alrededor de 0.001 a alrededor de 1000 mg, 0.001 a alrededor de 500 mg, 0.001 mg a alrededor de 250 mg, alrededor de 0.001 mg to 100 mg, alrededor de 0.001 mg a alrededor de 50 mg, y alrededor de 0.001 mg a alrededor de 25 mg. Dosis múltiples pueden ser administradas durante el día, especialmente cuando se considera que es necesario relativamente grandes cantidades, por ejemplo 2, 3 o 4, dosis. Dependiendo del individuo y como se considere apropiado por le doctor del paciente o el que ofrece el cuidado puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosis descritas aquí.

La cantidad del ingrediente activo, o un derivado o sal activa del mismo, requerida para el uso en el tratamiento variará no solamente con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición que es tratada y la edad y la condición del paciente y en última instancia estará a discreción del médico o clínico a cargo. En general, alguien experto en el arte entiende cómo extrapolar los datos obtenidos *in vivo* en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro, tal como un humano. Típicamente, los modelos animales incluyen, pero no están limitados a, los modelos de diabetes de roedores como el descrito en el Ejemplo 5, *infra* (así como otros modelos animales conocidos en el arte, tal como aquellos reportados por Reed y Scribner en Diabetes, Obesidad y Metabolismo, **1**, 1999, 75-86). En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden estar basadas meramente en el peso del animal en el modelo respectivo en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no están basadas simplemente en los pesos, sino que más bien incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen, pero no están limitados a, el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, los perfiles de farmacocinética y toxicología del compuesto particular empleado, si es utilizado un sistema de entrega del medicamento, si se está tratando

un estado agudo o crónico de la enfermedad, o si es conducida una profilaxis, o si son administrados otros compuestos activos en adición a los compuestos de la presente invención como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención es seleccionado en correspondencia con una variedad de factores como los citados anteriormente. De esta forma, el régimen de dosificación real empleado puede variar considerablemente y por consiguiente puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un experto en el arte reconocerá que la dosificación y el régimen de dosificación fuera de estos rangos típicos pueden ser probados y, donde sea apropiado, pueden ser usados en los métodos de esta invención.

La dosis deseada pueden ser convenientemente presentada en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede seguir siendo dividida, por ejemplo, en un número de administraciones discretas poco espaciadas. La dosis diaria puede ser dividida, especialmente cuando son administradas cantidades relativamente grandes según se considere apropiado, en varias, por ejemplo, 2, 3 o 4, administraciones parciales. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento del individuo, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para aquellos expertos en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de los portadores farmacéuticamente aceptables puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, preservantes, agentes desintegradores de tabletas, o un material de encapsulación.

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

En tabletas, el componente activo está mezclado con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones apropiadas y compactado en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y tabletas pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o tableta puede contener de 0.5 a alrededor de 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un especialista conocería cuando son necesarias cantidades fuera de este rango. Portadores apropiados para polvos y tabletas son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión , manteca de cacao, y similares. El término "preparación" esta concebido para incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulación como portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está así en asociación con él. De manera similar, están incluidas las cápsulas y las pastillas. Tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, y pastillas pueden ser usadas como formas sólidas apropiadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, es fusionada primero y el componente activo es dispersado homogéneamente allí, por agitación. La mezcla homogénea fusionada es luego vertida en moldes de tamaño conveniente, dejada enfriar, y de esa forma solidificar.

Formulaciones apropiadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas y atomizadores que contienen además del ingrediente activo portadores tales como los conocidos en el arte como apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones agua-propileno glicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas de inyección parenteral pueden ser formuladas como soluciones en solución acuosa de polietileno glicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden ser formuladas de acuerdo con al arte conocido usando agentes de dispersión o humectantes apropiados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados se encuentran el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro de sodio isotónico. En adición, son empleados convenientemente aceites fijos, estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. En adición, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden de esta forma ser formulados para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden ser presentados en forma de dosis unitaria en ampolletas, jeringas prellenadas, infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con un preservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización a partir de la solución, para la constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de usarse.

Las formulaciones acuosas apropiadas para el uso oral pueden ser preparadas disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesantes apropiados, según sea deseado.

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

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están concebidas para ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, en adición al componente activo, agentes dispersantes, espesantes, solubilizantes, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, y similares.

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

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

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal

como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

Las soluciones o suspensiones son aplicadas directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un atomizador. Las formulaciones pueden ser proporcionadas en forma de dosis simple o múltiple. En el último caso de un gotero o una pipeta, esto puede ser logrado por el paciente administrando un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un atomizador, esto puede ser logrado por ejemplo mediante una bomba atomizadora de dosificación.

La administración directamente al tracto respiratorio también puede ser lograda mediante una formulación de aerosol en la cual el ingrediente activo es proporcionado en un paquete presurizado con un propulsante adecuado. Si los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los comprenden son administrados como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto puede ser realizado, por ejemplo, usando un atomizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un equipo de inhalación, un inhalador dosificador o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención como un aerosol pueden ser preparadas mediante procesos bien conocidos por la persona experta en el arte. Para su preparación, por ejemplo, pueden ser empleadas soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros preservantes, mejoradores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y si es apropiado, propulsantes habituales, por ejemplo incluyen el dióxido de carbono, los CFC, tal como, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, o el diclorotetrafluorometano; y similares. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante tal como la lecitina. La dosis del fármaco puede ser controlada proporcionando una válvula de dosificación.

En las formulaciones concebidas para la administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 10 micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede ser obtenido por medios conocidos en el arte, por ejemplo mediante micronización. Cuando sea deseado, pueden ser empleadas formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente los ingredientes activos pueden ser proporcionados en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y

polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente el portador del polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede ser presentada en forma de dosis unitarias por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes de ampollas a partir de los cuales el polvo puede ser administrado mediante un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en forma de dosificaciones unitarias. En tal forma, la preparación es subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete conteniendo cantidades discretas de la preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas, y polvos en frascos o ampolletas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, tableta, píldora o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma empaquetada.

Las tabletas o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos de acuerdo a la invención pueden opcionalmente existir como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo los ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no están limitados a, acético, bencenosulfónico, benzóico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, hidrobrómico, hidroclórico, isetiónico, láctico, maléico, málico, miélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfírico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares, tal como aquellas sales farmacéuticamente aceptables listadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); incorporado aquí como referencia en su totalizad.

Las sales de adición ácidas pueden ser obtenidas como el producto directo de la síntesis de un compuesto. De manera alternativa, la base libre puede ser disuelta en un solvente que contiene el ácido apropiado, y la sal aislada evaporando el solvente o de otra forma separando la sal y el solvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes de bajo peso molecular estándares usando los métodos conocido por el experto.

En adición, los compuestos de acuerdo con la invención pueden opcionalmente existir como sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, estas sales pueden ser preparadas in situ durante la purificación y aislamiento final de los compuestos de la invención, o separadamente reaccionando una mitad acídica, tal como un ácido carboxílico, con una base apropiada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o

terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, cationes basados en metales álcali o de tierras alcalinas, tal como sales de aluminio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, incluyendo, pero no limitados a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otra aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen la dietilamina, la etilenodiamina, la etanolamina, la dietanolamina, la piperazina y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden ser convertidos en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en el arte y al ser administrados a un individuo esos grupos sufren biotransformación para producir el compuesto madre. De esta forma los profármacos pueden ser vistos como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos especializados protectores no tóxicos usados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque "profármaco" es utilizado para facilitar la absorción oral. Una discusión detallada es proporcionada en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A.C.S Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edgard B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, los cuales ambos son incorporados aquí como referencia en su totalidad.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método de producir una composición farmacéutica para "terapia combinatoria" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas aquí, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como los descritos aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones el agente farmacéutico es seleccionado del grupo que consiste de: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de la peroxisoma (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos que disminuyen el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes del ácido biliar los cuales incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y adiponectina.

Debe notarse que cuando los moduladores del Receptor **RUP3** son utilizados como ingrediente activos en una composición farmacéutica, estos no están concebidos para el uso solamente en humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, avances recientes en el área de cuidados de la salud de los animales recomiendan que debe tenerse en consideración el uso de agentes activos, tal como los moduladores del Receptor **RUP3**, para el tratamiento de la obesidad en animales domésticos (*por ejemplo*, gatos y perros), y moduladores del Receptor **RUP3** en otros animales domésticos donde no es evidente ninguna enfermedad o desorden (*por ejemplo*, animales orientados a la alimentación tal como vacas, pollos, pescado, etc.). Aquellos con conocimientos ordinarios en el arte pueden fácilmente captar el entendimiento de la utilidad de tales compuestos en tales escenarios.

TERAPIA COMBINATORIA

En el contexto de la presente invención, un compuesto como el descrito aquí o una composición farmacéutica del mismo puede ser utilizada para modular la actividad de las enfermedades, condiciones y/o desordenes mediados por el Receptor **RUP3** como las descritas aquí. Ejemplos de modular la actividad de las enfermedades mediadas por el Receptor **RUP3** incluyen el tratamiento de los desordenes relacionados con el metabolismo. Los desordenes relacionados con el metabolismo incluyen, pero no están limitados a, hiperlipidemia, diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, y condiciones asociadas con estas, tal como, pero no limitadas a, isquemia coronaria, infarto isquémico, restenosis después de la angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto del miocardio (por ejemplo necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, condiciones de tolerancia anormal a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, acidosis metabólica, ketosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, isquemia coronaria, angina de pechos, trombosis, ateroesclerosis, infarto del miocardio, infartos isquémicos transitorios, infarto, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo anormal de la glucosa, condiciones de tolerancia anormal a la glucosa , condiciones de glucosa anormal en el plasma en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, desorden del tejido conectivo y la piel, ulceraciones de los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y compliance vascular anormal. En algunas realizaciones, los desordenes relacionados con el metabolismo incluyen diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa,

resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de modular la actividad de enfermedades mediadas por el Receptor **RUP3** incluyen el tratamiento de la obesidad y/o el sobrepeso disminuyendo el consumo de alimentos, induciendo la saciedad (es decir, la sensación de estar lleno), controlando la ganancia de peso, disminuyendo el peso corporal y/o afectando el metabolismo de manera que el destinatario pierda peso y/o mantenga el peso.

Aunque los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único agente farmacéutico activo (es decir, monoterapia), también pueden ser usados en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia combinatoria) para el tratamiento de las enfermedades/condiciones/desórdenes descritos aquí. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de profilaxis y/o tratamiento de desordenes relacionados con el metabolismo o desordenes relacionados con el peso, tal como la obesidad, que comprenden la administración a un individuo que necesita la profilaxis y/o el tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales como los descritos aquí.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes contra la obesidad tales como inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicérido (apo-C/MTP)/ secreción de la apolipoproteína-B, agonistas de MCR-4, agonistas de colescistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, la sibutramida), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3, agonistas de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, antagonistas del receptor de cannabinoide 1 [por ejemplo, SR141716: *N*-(piperidina-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de la leptina, agonistas del receptor de la leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anoréxicos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a la urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 similar al glucagón, factores neutrotróficos cialiares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincininatti, OH), proteínas humanas relacionadas con el agutí (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelin, antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina 3, agonistas del receptor de la neuromedina U, agentes anoréxicos no

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

Otros agentes contra la obesidad, incluyendo los agentes planteados *infra*, son bien conocidos, o serán evidentes rápidamente a la luz de la descripción inmediata, para uno de conocimientos ordinarios en el arte.

En algunas realizaciones, los agentes contra la obesidad son seleccionados del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y seudoefedrina. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las terapias combinatorias son administrados de conjunto con ejercicio y/o una dieta sensible.

Es entendido que el alcance de la terapia combinatoria de los compuestos de la presente invención con otros agentes contra la obesidad, agentes anoréxicos, supresores del apetito y agentes relacionados no está limitado a los mencionados anteriormente, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de individuos con sobrepeso u obesos.

Otros agentes farmacéuticos adecuados, además de los agentes contra la obesidad, que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los agentes útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo y/o enfermedades concomitantes de los mismos. Por ejemplo, pero no limitados a, fallo cardíaco congestivo, diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, retinopatía, nefropatía y neuropatía. El tratamiento de una o más de las enfermedades aquí citadas incluye el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en el arte que pertenecen a las clases de fármacos referidos a, pero no limitados a, los siguientes: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de la peroxisoma (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, medicamentos disminuidores del colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de la adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina. En correspondencia con un aspecto de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con un agente o agentes farmacéuticos que pertenecen a una o más de las clases de fármacos citados aquí.

Es entendido que el alcance de la terapia combinatoria de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no está limitado a aquellos listados aquí, *supra* o *infra*, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades, condiciones o desórdenes que están vinculados a desórdenes relacionados con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen métodos de tratamiento de una enfermedad, desorden, condición o complicación de las mismas como los descritos aquí, que comprenden la administración a un individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de la peroxisoma (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, medicamentos disminuidores del colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de la adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención incluyen los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos que son administrados de manera separada. En realizaciones adicionales, el compuesto de la presente invención y los agentes farmacéuticos son administrados de manera conjunta.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen las sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina a partir de la células β pancreáticas mediante la transmisión de señales de secreción de insulina a través de los receptores de SU en las membranas celulares. Los ejemplos de sulfonilureas incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen las meglitinidas. Las meglitinidas son derivados del ácido benzoico que representan una nueva clase de secretagogos de insulina. Estos agentes apuntan a la hiperglucemia postprandial y muestran una eficacia similar a la de las sulfonilureas en la reducción de HbA1c. Los ejemplos de meglitinidas incluyen repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen las biguanidas. Las biguanidas representan una clase de fármacos que estimulan la glicólisis anaeróbica, aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de glucosa desde el intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática, e inhiben la oxidación del ácido graso. Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina, y biguanidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la α-glucosidasa. Los inhibidores de la α-glucosidasa de manera competitiva inhiben las enzimas digestivas tales como la α-amilasa, maltasa, α-dextrinasa, sacarosa, etc., en el páncreas y o el intestino delgado. La inhibición reversible por los inhibidores de la α-glucosidasa retarda, disminuye o reduce de otra manera los niveles de glucosa en sangre retrasando la digestión del almidón y los azúcares. Algunos ejemplos representativos de inhibidores de la α-glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil) valiolamina (nombre genérico; voglibosa), muglitol, e inhibidores de α-glucosidasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen los agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de la peroxisoma (es decir, PPAR-γ). Los agonistas del receptor-γ activado por proliferadores de la peroxisoma representan una clase de compuestos que activan el receptor nuclear PPAR-γ y por lo tanto regulan la transcripción de los genes sensibles a la insulina involucrados en el control de la producción, transportación y utilización de la glucosa. Los agentes en la clase también facilitan la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Los ejemplos de agonistas PPAR-γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas PPAR-γ conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son agentes también llamados compuestos de Estatina que pertenecen a una clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre inhibiendo la hidroximetilglutalilo CoA reductasa (HMG-CoA). La HMG-CoA reductasa es la enzima limitadora de la velocidad en la biosíntesis del colesterol. Las estatinas reducen las concentraciones en suero de LDL regulando hacia arriba la actividad de los receptores de LDL y son las responsables de eliminar el LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de los compuestos de estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, pitavastatina, "superestatina" de BMS, y los inhibidores de HMG-CoA reductasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen a los Fibratos. Los compuestos de fibratos pertenecen a la clase de fármacos que disminuyen el nivel de colesterol en la sangre inhibiendo la síntesis y la secreción de triglicéridos en el hígado y activando una lipasa lipoproteína. Los fibratos han sido conocidos para activar los receptores activados por los proliferadotes de la peroxisoma e inducir la expresión de la lipasa lipoproteína. Ejemplos de compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclofibrate, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, y fibratos conocido en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores (ACE) de la enzima convertidora de la angiotensina. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pertenecen a la clase de fármacos que reducen parcialmente los niveles de glucosa en sangre así como que reducen la presión sanguínea inhibiendo las enzimas convertidoras de la angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, espirapril, temocapril, trandolapril, y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen a los antagonistas de receptores II de angiotensina. Los antagonistas de receptores II de angiotensina apuntan al subtipo 1 de los receptores II de angiotensina (es decir, ATI) y demuestran su efecto beneficioso en la hipertensión. Los ejemplos de antagonistas de receptores II de angiotensina incluyen el losartan (y la forma de sal de potasio), y los antagonistas de receptores II de angiotensina conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de la síntesis de escualeno. Los inhibidores de la síntesis de escualeno pertenecen a una clase de fármacos que disminuyen los niveles del colesterol en la sangre inhibiendo la síntesis del escualeno. Los ejemplos de inhibidores de la síntesis de escualeno incluyen el ácido (S)-α-[Bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)metoxi]fosfinil]-3-ácido fenoxibencenobutanosulfónico, la sal mono potásica (BMS-188494) y los inhibidores de la síntesis de escualeno conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de insulina (por ejemplo, agonistas de GLP-1; exendina-4; insulinotropina (NN2211); inhibidores de dipeptil peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728),

inhibidores de acil CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, Ezetimiba, eflucimiba, y otros compuestos similares), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba, pamaquesida y otros compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-1, y otros compuestos similares), inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (por ejemplo, implitapida, y otros compuestos similares), moduladores de colesterol (por ejemplo, NO-1886, y otros compuestos similares), moduladores de ácidos biliares (por ejemplo, GT103-279 y otros compuestos similares), moduladores las rutas señalización por insulina, como los inhibidores de las proteína tirosina fosfatasas (PTPases), compuestos miméticos moleculares no pequeños e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influencian una producción de glucosa hepática desregulada, como los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pase), los inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPase), los inhibidores de la glicogen fosforilasa (GP), los antagonistas del receptor de glucagón y los inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxikinasa (PEPCK), los inhibidores de la piruvato dehidrogenasa quinasa (PDHK), los mejoradores de la sensibilidad a la insulina, los mejoradores de la secreción de la insulina, los inhibidores del vaciamiento gástrico, los antagonistas α_2-adrenérgicos, y los agonistas del receptor de retinoide X (RxR).

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados de conjunto con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Ejemplos de inhibidores DPP-IV incluyen la valina-pyrrolidida, 3-(L-Isoleucil)tiazolidina, 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728), 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (MK-0431), (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237), (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118), [1-[2(S)-Amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]ácido borónico (PT-100), GSK-823093, PSN-9301, T-6666, SYR-322, SYR-619 e inhibidores DPP-IV conocidos en el arte. Inhibidores DPP-IV ejemplares conocidos en el arte incluyen pero no están limitados a aquellos descritos in las siguientes Solicitudes Internacionales: WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/047297, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/033099, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 03/04498, WO 00/34241, WO 98/19998 y WO 97/40832. En algunas realizaciones, el inhibidor DPP-IV es un inhibidor DPP-IV selectivo, que tiene selectividad para el DPP-IV por encima de peptidasas estrechamente relacionadas, tal como una o más de las enzimas de escisión post-prolina

(PPCE), dipeptidil peptidasa II (DPP-II), dipeptidil peptidasa 8 (DPP-8) y dipeptidil peptidasa 9 (DPP-9).

De acuerdo con la presente invención, la combinación puede ser usada mezclando los componentes activos respectivos todos juntos o independientemente con un portador, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. fisiológicamente aceptable, como los descritos aquí anteriormente, y administrar la mezcla o mezclas de manera oral o no oral como una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de los compuestos de la presente invención son administrados como una terapia combinatoria con otro compuesto activo los agentes terapéuticos pueden ser formulados como una composición farmacéuticas separada dada al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden ser dados como una composición única.

OTROS RECURSOS

Otro objetivo de la presente invención se refiere a los compuestos radiomarcados descritos aquí que serian útiles no sólo en la radioimaginería sino también en ensayos, tanto in vitro como en in vivo, para localizar y cuantificar el receptor **RUP3** en las muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar los ligandos del receptor **RUP3** mediante el enlace de inhibición de un compuesto radiomarcado. Es también un objetivo adicional de esta invención desarrollar nuevos ensayos del receptor **RUP3** que comprenden estos compuestos radiomarcados.

La presente invención abarca compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (**Ia**) y cualquier subgénero de la misma, tales como, pero no limitados a, la Fórmula (**Ia**) a la Fórmula (**IIi**). Los compuestos "isotópicamente" o "radiomarcados" son aquellos que son idénticos a los compuestos descritos aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico típicamente encontrado en la naturaleza (es decir, como existe naturalmente). Los radionúclidos apropiados que pueden ser incorporados en compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a ^{2}H (también escrito como D para deuterio), ^{3}H (también escrito como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}L. El radionúclido que es incorporado en los compuestos radiomarcados presente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de marcado y competencia del receptor **RUP3** *in vitro*, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, o ^{35}S serán por lo general los más útiles. Para aplicaciones de radio-imaginería ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br serán por lo general los más útiles.

Es entendido que compuesto "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto de la presente invención que ha incorporado al menos un radionúclido; en algunas realizaciones el radionúclido es seleccionado del grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en ensayos de distribución de tejidos en compuestos y/o sustratos. En algunas realizaciones los isótopos ^{3}H y/o ^{14}C del radionúclido son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de su mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosis reducida) y por lo tanto puede ser preferida en ciertas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención por lo general pueden ser preparados siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente en los Esquemas *supra* y los Ejemplos *infra,* sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no marcado isotópicamente. Otros métodos sintéticos que son útiles son discutidos *infra.* Además, debe ser entendido que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo que existe con mayor frecuencia de dichos átomos o el radio-isótopo o isótopo no radioactivo más escaso.

Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos a compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en el arte. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad del tritio a moléculas dianas, son como sigue:

A. Reducción Catalítica con Gas Tritio – Este procedimiento por lo general produce productos de alta actividad específica y requiere de precursores halogenados o no saturados.

B. Reducción con Borohidruro de Sodio [^{3}H] – Este proceso es bastante barato y requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

C. Reducción con Hidruro de Aluminio Litio [^{3}H]- Este procedimiento ofrece productos en actividades específicas casi teóricas. También requiere de precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

D. Marcado por Exposición a Gas Tritio – Este procedimiento involucra la exposición de precursores que contengan protones intercambiables al gas tritio en presencia de un catalizador apropiado.

E. N-Metilación usando Yoduro Metílico [^{3}H]- Este procedimiento por lo general es empleado para preparar productos O-metilo o N-metilo (^{3}H) tratando los precursores apropiados con yoduro metílico de alta actividad específica (^{3}H). Este método por lo general permite una actividad específica superior, tal como por ejemplo, alrededor de 70-90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas dianas incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma una amina de arilo o heteroarilo en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en un compuesto marcado con ^{125}I usando $Na^{125}I$. Un procedimiento representado fue reportado por Zhu, D.-G. y colaboradores en *J. Org. Chem.* 2002, *67,* 943-948.

B. Orto ^{125}Iodinación de fenoles — Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como fue reportado por Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labeled Compd Radiophann.* 1999,*42,* S264-S266.

C. Intercambio de Bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I – Este método es por lo general un proceso de dos pasos. El primer paso es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo al correspondiente intermediario de tri-alquilestaño usando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, $Pd(Ph_3P)_4$] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un tri-alquilestañohaluro o hexaalquildiestaño [por ejemplo,$(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representado fue reportado por Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labeled Compd Radiophann.* 2001,*44,* S280-S282.

Un compuesto del receptor **RUP3** radiomarcado de la presente invención puede ser usado en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, puede ser evaluada la capacidad de un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) de reducir el enlace del compuesto "radiomarcado" de la presente invención al receptor **RUP3**. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto "radiomarcado" de la presente invención para el enlace con el receptor **RUP3** está correlacionada directamente con su afinidad de enlace.

Los compuestos marcados de la presente invención se enlazan al receptor **RUP3**. En una realización el compuesto marcado tiene un IC_{50} menor que alrededor de 500 μM, en otra realización el compuesto marcado tiene un IC_{50} menor que alrededor de 100 μM, en aún en otra realización el compuesto marcado tiene un IC_{50} menor que alrededor de 10 μM, en aún en otra realización el compuesto marcado tiene un IC_{50} menor que alrededor de 1 μM, y todavía aún en otra realización el inhibidor marcado tiene un IC_{50} menor que alrededor de 0.1 μM.

Otros usos de los receptores y métodos descritos resultaran evidentes para aquellos expertos en el arte basados, inter alia, en una revisión de esta descripción.

Como será reconocido, los pasos de los métodos de la presente invención no necesitan ser ejecutados un número de veces particular ni en ninguna secuencia particular. Otros objetivos, ventajas, y características novedosas de esta invención resultarán evidentes para

aquellos expertos en el arte al examinar los siguientes ejemplos de lo misma, los cuales son concebidos para ser ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLOS

Los ejemplos son proporcionados para definir adicionalmente la invención sin, sin embargo, limitar la invención a las especificaciones de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de membrana de AMP Cíclico de 96 pozos para el RUP3

Materiales:

1) Kit de Ensayo Flashplate de Activación de Adenlil cyclasa de Perkin Elmer – 96 pozos (SMP004B) y el trazador ^{125}I (NEX130) que viene con el kit. Mantener en el refrigerador, en una caja, y no exponer las Flashplates a la luz.
2) Fosfocreatina – Sigma P-7936
3) Creatina Fosfoquinasa --- Sigma C-3755
4) GTP – Sigma G-8877
5) ATP- Sigma A-2383
6) IBMX – Sigma I-7018
7) Hepes – solución 1M en agua destilada – Gibco #15630080
8) $MgCl_2$ – Sigma M-1028- Solución 1M
9) NaCl – Sigma – S6546 – Solución 5M
10) Kit de Ensayo de Proteína de Bradford – Biorad # 5000001
11) Proclin 300- Sigma #4-8126

Tampón de Unión – filtrar a través de un filtro Nalgene de 45 micrones y mantener en el refrigerador. Todos los tampones y membranas deben ser mantenidos en frío (en una cubitera) mientras se realiza el ensayo.

Hepes 20 mM, pH 7.4

$MgCl_2$ 1 mM

NaCl 100 mM

2X Tampón de Regeneración (hacer en tampón de unión):
Fosfocreatina 20 mM (1.02 gm/200 ml de tampón de unión)
20 unidades de Creatina fosfoquinasa (4 mg/200 ml)
GTP 20 uM (elaborar 10.46 mg/ml en tampón de unión y añadir 200 ul /200 ml)
ATP 0.2 mM (22.04 mg/200 ml)
IBMX 100 mM (44.4 mg IBMX disueltos en 1 ml de DMSO al 100% primero y luego añadir la cantidad completa de 200 ml de tampón).

El tampón de regeneración puede ser alicuotado en porciones de 40-45 ml (en tubos estériles de 50 ml) y mantenidos en congelación por hasta 2 meses. Simplemente poner el tubo en un vaso de precipitados con agua a temperatura ambiente para descongelar el tampón de regeneración el día del ensayo.

A. **Procedimiento del ensayo**

1) Pipetear 50 ul del tampón de regeneración en todos los 96 pozos usando el pipeteador de 8 canales Matrix 1250.

2) Pipetear 5 ul de DMSO en las columnas 1 y las columnas 11 y 12.

3) Pipetear 50 ul de cAMP estándares en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmole/pozo para la cadena A, 25 pmole/pozo para la cadena B, 12.5 pmol/pozo para la cadena C, 5 picomol/pozo para la cadena D, 2.5 pmole/pozo para la cadena E, 1.25 pmole/pozo para la cadena F, 0.5 pmole/pozo para la cadena G, y 0 pmole/pozo (tampón solamente) para la cadena H.

4) Pipetear 5 ul de los compuestos de cada pozo de una placa de dilución del compuesto, para IC50s, usando el siguiente esquema de dilución:

Pozo H:	Compuesto 400 uM (concentración final del compuesto en la mezcla de reacción = 5/100 x 400 uM = 20 uM)
Pozo G:	Dilución 1:10 del Pozo H (es decir 5ul del compuesto del pozo H + 45 ul de DMSO al 100%) (concentración final = 2 uM)
Pozo F:	Dilución 1:10 del pozo G (concentración final = 0.2 uM)
Pozo E:	Dilución 1:10 del pozo F (concentración final = 0.02 uM)

229

Pozo D: Dilución 1:10 del pozo E (concentración final = 0.002 uM)
Pozo C: Dilución 1:10 del pozo D (concentración final = 0.0002 uM)
Pozo B: Dilución 1:10 del pozo C (concentración final = 0.00002 uM)
Pozo A: Dilución 1:10 del pozo B (concentración final = 0.000002 uM)

Los IC_{50} o EC_{50} son hechos en triplicado. Una Flashplate puede por ser ajustada para que manipule 3 compuestos (es decir, las columnas 2, 3, y 4 son para el compuesto #1, las columnas 5, 6, y 7 son para el compuesto #2, y las columnas 8, 9, y 10 son para el compuesto #3.)

5) Añadir 50 ul de las membranas del **RUP3** a todos los pozos en las Columnas 2 a 10. Con anterioridad al comienzo del ensayo, los pellets de membrana congelados para ambos, el **RUP3** y el CMV (células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias del **RUP3**), son suspendidos en tampón de unión, usualmente 1 ml de tampón de unión para 1 placa de membranas. Las membranas son mantenidas en hielo todo el tiempo, y un politron (politron de Brinkmann, modelo # PT-3100) es usado (ajuste 6-7, para 15-20 segundos) para obtener una suspensión de membrana homogénea. La concentración de las proteínas es determinada por el kit de ensayo de proteínas de Bradford usando las instrucciones dadas en el kit, usando los estándares suministrados con el kit como una referencia. La concentración de las proteínas de las membranas es ajustada con tampón de unión, de manera que 50 ul de membranas = 15 ug de proteína (es decir 0.3 mg/ml de proteína).

6) En la columna 1, Pozos A, B, C, y D, añadir 50 ul de las membranas del **RUP3**. A los pozos E, F, G, y H, añadir 50 ul de las membranas del CMV, (las membranas del CMV siendo de la misma concentración de proteína que las membranas del **RUP3)**

7) Incubar 1 hora a temperatura ambiente con agitación en un agitador de plataforma rotatoria. Cubrir con papel de aluminio mientras se agita.

8) Después de 1 hora, añadir (a todos los 96 pozos), 100 ul del trazador ^{125}I en el tampón de detección suministrado con el kit Flashplate más proclin, elaborado de la siguiente manera:

230

Pipetear por 10 ml por Flashplate: 100 ml de tampón de detección + 1 ml de ^{125}I + 0.2 ml de Proclin (el proclin ayuda a detener la producción de cAMP). Hacer que una cantidad más pequeña del tampón de detección se mezcle si usted tiene menos placas.

9) Agitar las placas en el agitador de plataforma rotatoria durante 2 horas, cubriendo las placas con una lámina de plomo.

10) Sellar las placas con selladores de película plástica proporcionados con el kit Flashplate.

11) Contar las placas usando un Contador TRILUX 1450 Microbeta. Ver la puerta del contador para determinar que protocolo de conteo usar.

12) Los datos son analizados en la Base de Datos de Arena de acuerdo al **RUP3** no fusión, IC_{50} EC_{50} para el ensayo de la membrana cAMP en 96 pozos, y los números de los compuesto y las concentraciones deben ser entradas por el usuario.

B. Criterios de la Ciclasa de la Membrana

1) Señal con relación al Ruido:

Una proporción aceptable de la señal con relación al ruido para el **RUP3** puede variar de 4 a 6. Los cpm de las cadenass son aproximadamente de 1800 a 2500 para el **RUP3** y 3500-4500 para el CMV. El cpm (o pmoles finales de cAMP/pozo) no puede estar fuera de la curva estándar, y no debe acercar al pozo A de la curva estándar (50 pmole/pozo) y al pozo H (ningún cAMP). Generalmente, los pmoles de cAMP producidos por el Receptor **RUP3** están alrededor de 11 a 13 pmole/pozo (para 15 ug/pozo de proteína), y para CMV están entre 2 a 3 pmole/pozo (para 15 ug de proteína /pozo).

2) Curva estándar:

La pendiente debe ser lineal y las barras de error por duplicados deben ser muy pequeñas. Los controles del receptor y del CMV no pueden estar fuera de la curva estándar, como fue descrito anteriormente. Si los controles del receptor están fuera del extremo alto de la curva estándar, es decir 50 pmole/pozo o superior, uno debe repetir el experimento usando menos proteína. Sin embargo, tal caso no ha sido observado con las membranas del **RUP3** transitoriamente transfectadas (10 ug

232

ADN/placa de 15 cm, usando 60 ul de Lipofectamina, y preparando las membranas después de 24 horas de transfección)

3) La curva del IC_{50} o EC_{50} debe de estar al 100% (+ o – 20%) de las membranas del **RUP3** de control en la parte superior, y debe ir bajando hasta 0 (o hasta 20%) en la parte inferior. El error estándar de las determinaciones en triplicado debe ser + o – 10%.

C. Estimulación de cAMP in células HIT-T15

La HIT-T15 (ATCC CRL#1777) es una línea celular que produce insulina de hamster inmortalizada. Estas células expresan el **RUP3** y por lo tanto pueden ser usadas para evaluar la capacidad de los ligandos del **RUP3** para estimular o inhibir la acumulación de cAMP a través de su receptor expresado de manera endógena. En este ensayo, las células son cultivadas hasta el 80% de confluencia y luego distribuidas en un Flashplate de 96 pozos (50,000 células/pozo) para la detección de cAMP a través de un "Ensayo Flashplate de cAMP" (NEN, Cat # SMP004). En resumen, las células son colocadas en pozos recubiertos con anticuerpos anti-cAMP que contienen el vehículo, el(los) ligando(s) de prueba a una concentración de interés, o forskolin 1 uM. Este último es un activador directo de la adenilil ciclasa y sirve como un control positivo para la estimulación de cAMP en células HIT-T15. Todas las condiciones son probadas en triplicado. Después de una 1 hora de incubación para permitir la estimulación de cAMP, una Mezcla de Detección que contiene ^{125}I-cAMP es añadida a cada pozo y se le permite a la placa incubar por otra hora. Los pozos son entonces aspiradas para remover el ^{125}I-cAMP que no se enlazo. El ^{125}I-cAMP enlazado es detectado usando un Contador Wallac Microbeta. La cantidad de cAMP en cada muestra es determinada por la comparación con una curva estándar, obtenida colocando concentraciones conocidas de cAMP en algunos pozos en la placa.

D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT-T15

Es conocido que la estimulación de cAMP en las células HIT-T15 provoca un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo es cambiada de 3mM a 15 mM. De esta forma, los ligandos del **RUP3** pueden también ser analizados por su capacidad para estimular la secreción de insulina dependiente de la glucosa (GSIS) en las células HIT-T15. En este ensayo, 30,000 células/pozo en una placa de 12 pozos son incubadas en un medio de cultivo que contiene 3 mM de glucosa y ningún suero durante 2 horas. El medio es entonces cambiado; los pozos reciben el medio que contiene 3 mM o 15 mM de glucosa, y en ambos casos el medio contiene el vehículo (DMSO) o el

232

ligando del **RUP3** a una concentración de interés. Algunos pozos reciben el medio que contiene forskolin 1 uM como un control positivo. Todas las condiciones son analizadas en triplicado. Las células son incubadas durante 30 minutos, y la cantidad de insulina segregada en el medio es determinada mediante ELISA, usando un kit de Peninsula Laboratories (Cat # ELIS-7536) o Crystal Chem Inc. (Cat # 90060).

E. Estimulación de la secreción de insulina en islotes de ratas aislados.

Como con las células HIT-T15, es conocido que la estimulación de cAMP en islotes de ratas aislados provoca un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo es cambiada de 60 mg/dl a 300 mg/dl. El **RUP3** es un GPCR expresado de manera endógena en las células que producen insulina de los islotes de ratas. De esta forma, los ligandos del **RUP3** pueden también ser analizados por su capacidad para estimular GSIS en los cultivos de islotes de ratas. Este ensayo es realizado como sigue:

A. Seleccionar 75-150 islotes equivalentes (IEQ) para cada condición del ensayo usando un microscopio estereoscópico. Incubar durante toda la noche en un medio de cultivo bajo en glucosa. (Opcional.)

B. Dividir los islotes uniformemente en muestras en triplicado de 25-40 islotes equivalentes por muestra. Transferir a tamices de células estériles con malla de 40 μm en los pozos de una placa de 6 pozos con 5 ml del medio de ensayo de Tampón de Krebs-Ringers (KRB) bajo en glucosa (60 mg/dl).

C. Incubar 30 minutos (1 hora si el paso de toda la noche fue saltado) a 37°C y CO_2 al 5%. Salvar a los sobrenadantes si un control positivo para el RIA es deseado.

D. Mover los tamices con los islotes a nuevos pozos con 5ml/pozo de KRB bajo en glucosa. Esta es la segunda pre-incubación y sirve para remover el residual o remanente de la insulina desde el medio de cultivo. Incubar 30 minutos.

E. Mover los tamices a los próximos pozos (Bajo 1) con 4 o 5 ml de KRB bajo en glucosa. Incubar a 37° C durante 30 minutos. Recoger los sobrenadantes en tubos de polipropileno de baja unión pre-marcados para la identificación y mantenerlos frío.

F. Mover los tamices a pozos con alta glucosa (300mg/dl, lo que es equivalente a 16.7mM). Incubar y recoger los sobrenadantes como antes. Enjuagar los islotes en sus tamices en baja glucosa para remover la insulina residual. Si el enjuague

234

debe recogerse para análisis, usar una cavidad de enjuague para cada condición (es decir conjunto de triplicados.)

G. Mover los tamices a los pozos finales con medio de ensayo bajo en glucosa (Bajo 2). Incubar y recoger los sobrenadantes como antes.

H. Mantener frío, centrifugue los sobrenadantes a 1800 rpm durante 5 minutos a 4-8°C para remover las piezas del los islote/islotes pequeños que escapan de la malla de 40mm. Remover todo excepto inferior a 0.5 – 1 ml y distribuir en duplicado a tubos de baja unión pre-marcados. Congelar y almacenar a <-20° C hasta que las concentraciones de la insulina puedan ser determinadas.

I. Las determinaciones de la insulina son hechas como anteriormente, o por Linco Labs como un servicio rutinario, usando su RIA de insulina de rata (Cat. # RI-13K).

Ejemplo 2:

A. Análisis RT-PCR de la expresión del RUP3 en tejidos humanos (Figura 1A).

RT-PCR fue aplicada para determinar la distribución del tejido del **RUP3**. Los oligonucleótidos usados para la PCR tenían las siguientes secuencias:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3' (cebador directo), (SEQ ID NO:3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (cebador inverso), (SEQ ID NO:4);

y paneles de ADNc de tejidos humanos múltiples (MTC, Clontech) fueron usados como modelos (1 ng de ADNc por amplificación PCR). Veintidós (22) tejidos fueron analizados. La PCR fue realizada usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; las instrucciones de fabricación fueron seguidas) en una reacción de 50 µl por las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 seg; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 hasta el 4 fueron repetidos 35 veces.

Las reacciones PCR resultantes (15 µl) fueron cargadas sobre un gel de agarosa al 1.5% para analizar los productos RT-PCR, y un fragmento de AND de 466 pares base específico que representa el **RUP3** fue específicamente amplificado a partir del ADNc originario del páncreas. La baja expresión fue también evidente en sub-regiones del cerebro.

B. Análisis Dot-Blot del ADNc de la expresión del RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B).

Los resultados del análisis RT-PCR fueron confirmados adicionalmente en el análisis dot-blot de ADNc. En este ensayo, una membrana del dot-blot que contiene el ADNc de 50 tejidos humanos (Clontech) fue hibridada con una sonda de AND radiomarcada ^{32}P que tiene secuencias derivadas del **RUP3** humano. Las señales de hibridación fueron vistas en el páncreas y el hígado fetal, sugiriendo que estos tejidos expresan el **RUP3**. Ninguna expresión significativa fue detectada en otros tejidos analizados.

C. Análisis del RUP3 mediante RT-PCR con islotes de Langerhans pancreatíticos humanos aislados (Figura 1C).

Un análisis posterior del **RUP3** mediante RT-PCR con islotes de Langerhans pancreatíticos humanos aislados mostraron una expresión robusta del **RUP3** en las células de los islotes pero no en las muestras de control.

D. Análisis de la expresión del RUP3 con ADNc originarios de ratas mediante RT-PCR (Figura 1D).

La expresión del **RUP3** fue adicionalmente analizada con los ADNc originarios de ratas mediante la RT-PCR. Los ADNc del tejido usados para este ensayo fueron obtenidos de Clontech excepto aquellos para el hipotálamo y los islotes, los cuales fueron preparados en casa. Las concentraciones de cada muestra de ADNc fueron normalizadas a través de un análisis de control RT-PCR del gen doméstico GAPDH antes de ensayar para la expresión del **RUP3**. Los oligonucleótidos usados para la PCR tenían las siguientes secuencias:

RUP3 de rata (“**rRUP3**”) directo: 5’-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3’ (SEQ ID NO:5);

rRUP3 inverso: 5’-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3’ (SEQ ID NO:6).

La PCR fue realizada usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; las instrucciones de fabricación fueron seguidas) en una reacción de 50 µl por las siguientes secuencias: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 seg; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 hasta el 4 fueron repetidos 35 veces.

Las reacciones PCR resultantes (15 µl) fueron cargadas sobre un gel de agarosa al 1.5% para analizar los productos RT-PCR, y un fragmento de AND de 547 pares base específico que representa el **RUP3** de rata fue específicamente amplificado a partir del

ADNc originario del páncreas, revelando un perfil de expresión similar con humanos. Se tomó nota de manera particular, de que una expresión robusta fue observada en el hipotálamo y los islotes aislados.

Ejemplo 3

La expresión de la proteína del RUP3 está restringida a la génesis de las células β en los islotes pancreatíticos (Figura 2).

A. Un anticuerpo anti-RUP3 policlonal fue preparado en conejos (Figura 2A).

Los conejos fueron inmunizados con un péptido antigénico con la secuencia derivada del **RUP3** de rata (**"rRUP3"**). La secuencia del péptido era RGPERTRESAYHIVTISHPELDG y compartía 100% de identidad con el **RUP3** de ratón en la región correspondiente. Un residuo de cisteína fue incorporado en el extremo N-terminal de este péptido antigénico para facilitar la reticulación de KLH antes de inyectar a los conejos. El antisuero resultante ("anti-**rRUP3**") y el suero pre-inmune correspondiente ("pre-**rRUP3**") fueron analizados para la reactividad inmune al **RUP3** de ratón en los ensayos inmunobloting (carriles 1 a 4). En este ensayo, la proteína de fusión GST-**RUP3** fue fácilmente reconocida por el antisuero anti-**rRUP3** (carril 4), pero no por el suero pre-inmune (carril 2). La señal inmunoreactiva pudo ser eficientemente eliminada cuando el ensayo inmunobloting fue realizado en presencia del péptido antigénico en exceso (carril 6).

B. Expresión del RUP3 el las células β que producen insulina de los islotes pancreatíticos (Figura 2B).

El páncreas de rata fue perfundido con paraformaldehído (PFA) al 4% en PBS y embebido en medio de inclusión OCT. Secciones de diez micrones fueron preparadas, fijadas en portaobjetos de vidrio, e inmunoteñidas con pre-**rRUP3** (Figura **2B**, panel *a*) o con antisuero anti-**rRUP3** (Figura **2B**, paneles *c* y *e*) seguido por el teñido secundario con IgG anti-conejo de burro conjugada para fluorocromo Cy-3. Cada sección fue también co-inmunoteñida con un anticuerpo anti-insulina monoclonal (Santa Cruz, Figura **2B**, paneles b y d) en un teñido primario seguido por un teñido secundario con IgG anti-ratón de burro conjugada con FITC, o con un anticuerpo anti-glucagón de cabra (Santa Cruz, Figura **2B**, panel f) y IgG anti-cabra de burro acoplada a FITC. Las señales inmunofluorescentes fueron examinadas bajo un microscopio fluorescente. El **RUP3** fue encontrado expresado en las células que producen insulina (paneles c y d), pero no en las células que producen glucagones (paneles e y f). Estos datos demostraron que el **RUP3** es expresado en células β pero no en las

células β de los islotes pancreatíticos de rata. Resultados análogos fueron obtenidos cuando las secciones pancreatíticas de ratón fueron investigadas para la expresión del **RUP3**.

Ejemplo 4

Actividades Funcionales del RUP3 *In Vitro* (Figura 3).

Fue establecido que el **RUP3** estimula la producción de cAMP mediante cotransfección de 293 células con: (1) un reportero de la CRE-Luciferasa, donde tal capacidad para estimular la producción de luciferasa de luciérnaga depende del cAMP incrementado en células, y (2) un plásmido de expresión que codifica la forma humana del **RUP3** (Figura **3A**). Note que las células co-transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias del **RUP3** ("CMV" en la Figura **3A**) producen muy poca actividad luciferasa, mientras las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifica el **RUP3** ("**RUP3**" en la Figura **3A**) tienen al menos un incremento de 10 veces en la actividad luciferasa. Esto indica que el **RUP3** estimula la producción de cAMP cuando es introducido en las 293 células. Esta propiedad del **RUP3** es conservada a través de la especie, porque el **RUP3** de hamster estimula la actividad luciferasa cuando es introducido en 293 células de una manera análoga a aquella descrita para el **RUP3** humano (Figura **3B**).

Está establecido que, cuando el cAMP es incrementado en las células que producen insulina del páncreas, estas células exhiben una capacidad mejorada para segregar insulina cuando las concentraciones de glucosa aumentan. Para analizar si el **RUP3** pudiera impartir una liberación de la insulina dependiente de la glucosa mejorada, un retrovirus que contiene el **RUP3** humano fue usado para generar células Tu6 que expresan niveles altos del **RUP3**. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de **RUP3** y no exhiben normalmente un incremento de la liberación de la insulina cuando la glucosa incrementada esta presente en el medio de cultivo. Como es mostrado en la Figura **3C**, las células Tu6 transducidas con un virus de control que no contiene receptores son todavía capaces de producir insulina, pero no muestran un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo es desplazada de 1 mM a 16 mM. Por el contrario, las células Tu6 transducidas con el retrovirus que contiene el **RUP3** despliega una secreción significativa de la insulina dependiente de la glucosa (Figura **3C**).

237

Ejemplo 5

Efectos *in vivo* de los agonistas del RUP3 sobre la homeostasis de la glucosa en ratones.

A. Análisis oral de tolerancia a la glucosa (oGTT)

Ratones machos C57bl/6J de aproximádamente 8 semanas de edad fueron dejados en ayunas durante 18 horas y agrupados de manera aleatoria (n=5) para recibir un agonista del **RUP3** (tanto el Compuesto B3 o B124) a 1,3 o 10 mg/Kg. Los compuestos fueron entregados oralmente a través de una aguja de alimentación forzada (p.o., volumen 10 mL/Kg). A la hora 0, los niveles de glucosa en sangre fueron evaluados usando un glucómetro (Elite XL, Bayer), y los ratones fueron administrados con el compuesto de prueba o vehículo (hidroxipropil-beta-ciclodextrin al 20%). Treinta minutos después de la administración del compuesto de prueba, los niveles de glucosa en sangre fueron evaluados nuevamente, y a los ratones les fue administrada de forma oral dextrosa en una dosis de 3 g/Kg. Las mediciones de glucosa en sangre fueron entonces tomadas a los 20 min, 40 min, 60 min y 120 min después de este tiempo. La Tabla **2** muestra el porcentaje medio de la inhibición de la excursión de glucosa para cada dosis del compuesto prueba, promediado a través de los cinco animales en cada grupo de tratamiento. Estos resultados demostraron que los agonistas del **RUP3**, incluyendo el Compuesto **75**, disminuyeron la glucosa en sangre de una manera dependiente de la dosis en ratones después de ser desafiados con glucosa.

TABLA 2

% Medio de la Inhibición de la Excursión de Glucosa

Compuesto	Dosis	
	3 mg/Kg	10 mg/Kg
75	22	34

Ejemplo 6

Generación Líneas de Establos de Tu6/ RUP3

Para producir células Tu6 que expresen el **RUP3** a niveles altos, un retrovirus que porta un casete de expresión para el **RUP3** fue generado. En resumen, la secuencia que codifica el **RUP3** fue clonada en el vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat # 6102-1). La línea celular de empaquetamiento anfotrópica PT-67 (Clontech, K1060-D) fue entonces transfectada con el vector parental pLNCX2 o pLNCX2/**RUP3** usando Lipofectamina y fueron establecidas líneas de establos usando las guías proporcionadas por el vendedor del PT-67. El sobrenadante que contienen el retrovirus fue obtenido recogiendo el medio de los

establos resultantes de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Las células Tu6, en un plato de10 cm, fueron entonces infectadas con el retrovirus incubando en una solución de 1 ml de sobrenadante viral/ 9 ml de medio de cultivo que contiene 40 ug/ml de polibreno durante 24 horas. El medio fue entonces cambiado al medio de cultivo que contiene 300 ug/ml de G418. Los clones resistentes al G418 fueron finalmente creados en virtud del casete del gen de resistencia a la neomicina presente en el vector pLNCX2, indicando de esta forma la integración exitosa del retrovirus en el genoma de Tu6. La expresión del **RUP3** en las colonia resistente al G418 de Tu6/**RUP3** fue confirmada mediante Northern blot.

Ejemplo 7

Secreción de insulina, Establos de Tu6

Para medir la secreción de insulina a partir de líneas celulares que producen insulina de roedores, las células fueron primero cultivadas durante toda la noche en un medio deficiente en glucosa, libre de suero. A la mañana siguiente, las células fueron entonces colocadas en el mismo medio suplementado con glucosa 1 mM o 16 mM. Después de una incubación de 4 horas, el medio fue recogido y analizado para analizar el contenido de insulina usando un Sistema de Inmunoensayo de Enzima (EIA) de la Insulina en Ratas (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567). Típicamente, el ensayo fue realizado usando diluciones múltiples del medio de la muestra para asegurar que las mediciones de la muestra caen dentro de los límites de la curva estándar (generada usando cantidades conocidas de insulina), como es recomendado por el fabricante.

Ejemplo 8

Ensayo de Enlace al Receptor

Además de los métodos descritos aquí, otro medio para la evaluación de un compuesto de prueba es determinar las afinidades de enlace con el receptor **RUP3**. Este tipo de ensayo por lo general necesita un ligando radiomarcado para el receptor **RUP3**. Si no se usan ligandos conocidos para el receptor **RUP3** y radiomarcajes del mismo, los compuestos de la Fórmula (**Ia**) pueden ser marcados con un radioisótopo y usados en un ensayo para evaluar la afinidad de un compuesto de prueba con el receptor **RUP3**.

Un compuesto **RUP3** radiomarcado de la Fórmula (**Ia**) puede ser empleado en un ensayo de detección para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, puede ser evaluada la capacidad de un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) de reducir el enlace del compuesto "radiomarcado de Fórmula (**Ia**)" al receptor **RUP3**. En correspondencia, la capacidad para competir con el "compuesto radiomarcado de

Fórmula (**Ia**)" o el **"Ligando radiomarcado del RUP3"** para el enlace al receptor **RUP3** está directamente relacionada con su afinidad de enlace del compuesto de prueba al receptor **RUP3** .

PROTOCOLO DE ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DEL ENLACE AL RECEPTOR PARA El RUP3:

A. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR RUP3

293 células (riñón humano, ATCC), transfectadas temporalmente con 10 ug del receptor **RUP3** humano y 60 ul de Lipofectamina (por platos de 15-cm), son cultivadas en el plato durante 24 horas (75% de confluencia) con un cambio de medios y retiradas con 10 ml/plato de tampón Hepes-EDTA (Hepes 20mM + EDTA 10mM, pH 7.4). Las células son centrifugadas en una centrífuga Beckman Coulter durante 20 minutos, a 17,000 rpm (rotor JA-25.50). Posteriormente, el pellet es resuspendido en Hepes 20 mM + EDTA 1mM, pH 7.4 y homogenizada con un homogenizador Dounce de 50-ml y centrifugada de nuevo. Después de retirado el sobrenadante, los pellets fueron almacenados a -80 °C, hasta ser usados en el ensayo de enlace. Al ser usadas en el ensayo, las membranas son descongeladas en hielo durante 20 minutos y luego añadidos 10 mL de tampón de incubación (Hepes 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4). Las membranas son remolinadas para resuspender el pellet de la membrana cruda y homogenizadas con un homogenizador Politron Brinkmann PT-3100 durante 15 segundos al ajuste de 6. La concentración de la proteína de la membrana es determinada usando el ensayo de proteína Bradford BRL.

B. ENSAYO DE ENLACE

Para el enlace total, un volumen total de 50 μL de membranas adecuadamente diluidas (diluidas en tampón de ensayo que contiene Tris HCl 50mM (pH 7.4), $MgCl_2$ 10 mM, y EDTA 1mM; 5-50ug de proteína) es añadido a las placas microtiter de polipropileno de 96 pozos seguido de la adición de 100 μL de tampón de ensayo y 50 μL del **Ligando Radiomarcado del RUP3**. Para un enlace no específico, son añadidos 50 μL de tampón de ensayo en lugar de 100 μL y otros 50 μL de 10 μM de **RUP3** frío son añadidos antes de que sean añadidos 50 μL del **Ligando Radiomarcado del RUP3**. Luego las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de enlace es terminada filtrando las placas de ensayo a través de una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un cosechador de placa de 96 pozos Brandell seguido del lavado con Tris HCl 50mM frío, pH 7.4 que contiene 0.9% de NaCl. Luego, los fondos de la placa de filtración son sellados, 50 μL de Optiphase Supermix son añadidos a cada pozo, la parte superior de las placas son selladas, y las placas son contadas en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para los estudios de competencia del compuesto, en

lugar de añadir 100 μL del tampón de ensayo, 100 μL del compuesto de prueba diluido apropiadamente son añadidos a los pozos apropiados seguido de la adición de 50 μL del **Ligando Radiomarcado del RUP3**.

C. CÁLCULOS

Los compuestos de prueba son ensayados inicialmente a 1 y 0.1 μL y luego en un rango de concentraciones escogidas de manera tal que la dosis media podría causar alrededor de 50% de inhibición de un enlace al **Ligando Radio-RUP3** (es decir, IC_{50}). El enlace específico en ausencia del compuesto de prueba (B_o) es la diferencia del enlace total (B_T) menos el enlace no específico (NSB) y de manera similar el enlace específico (en presencia del compuesto de prueba) (B) es la diferencia del enlace de desplazamiento (B_D) menos el enlace no específico (NSB). IC_{50} es determinado a partir de una curva de respuesta de inhibición, representación gráfica interlogarítmica de % B/B_O contra la concentración del compuesto de prueba.

K_i es calculado mediante la transformación de Prustoff y Cheng:

$$K_i=IC_{50}/(1+[L]/K_D)$$

donde [L] es la concentración de un **Ligando de Radio-RUP3** usado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un **Ligando Radio-RUP3** determinada independientemente en las mismas condiciones de enlace.

EJEMPLOS DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Los compuestos de la invención y sus síntesis son ilustrados adicionalmente por los siguientes ejemplos. Los ejemplos siguientes son proporcionados para continuar definiendo la invención sin, no obstante, que limiten la invención a las particularidades de estos ejemplos. Los compuestos descritos aquí, *supra* e *infra,* son nombrados de acuerdo con CS Chem Draw Ultra Versión 7.0.1 o AutoNorm 2000. En ciertas instancias son empleados nombres comunes y es entendido que esos nombres comunes serían reconocidos por aquellos expertos en el arte.

Química: Espectros de resonancia magnética nuclear de protón (H'NMR) fueron recogidos en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto conmutable de 4 núcleos y gradientes-z o un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (Sonda de Núcleos Asistida) o un BBI (Inverso de Banda Ancha) y gradiente-z. Los cambios químicos son dados en parte por millones (ppm) con la señal de solvente residual usada como referencia. Las abreviaturas NMR son usadas como sigue: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete, dt = doblete de triplete, t = triplete, q = cuarteta, m = multiplete, br = amplia. Radiaciones de

microondas fueron hechas empleando el Sintetizador Emyrs (Personal Chemistry). La cromatografía de capas delgadas (TLC) fue realizada en gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía preparatoria de capas delgadas (prep TLC) fue realizada en placas de 60 A 1 mm de gel de sílice PK6F (Whatman), y la cromatografía en columna fue llevada a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm (Merck). La evaporación fue realizada al vacío en un evaporador rotatorio Buchi. Celita 545 ® fue usada durante las filtraciones de paladio.

Especificaciones LCMS: 1) PC: Bombas HPLC: LC-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador de sistema HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Muestreador automático: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente Ion Turbo Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.2) Mac: Bombas HPLC: LC-8A *VP*, Shimadzu Inc; Controlador de sistema HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc. Detector UV:SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Muestreador automático: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Espectrómetro de masa: API 150EX con fuente Ion Turbo Spray, AB/MDS Sciex; Software: Masschrom 1.5.2.

Ejemplo 9:

Ejemplo 9.1: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 74).

Paso A: Preparación de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

A una solución de isopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (3.15 g, 17 mmol) y 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (3.00 mg, 17 mmol) en 15 ml de TF, potasio-*t*-butóxido 1M en TF (18.4 ml, 18.4 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0°C. Después de 45 min, la mezcla cruda fue extraída con CH_2Cl_2 y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice con hexano/etil acetato (3:1→1:1 v/v) para proporcionar isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico como un sólido (4.7 g, 85%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.28 (d, 6H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.92-4.95 (m, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 8.27 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{14}H_{20}ClN_3O_4$ 329.11, se encontró 330.1 (MH^+).

Paso B: Preparación de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol.

Una solución de 2,5-difluorofenol (5 g, 38.4 mmol) en ácido acético (10 mL) fue añadida lentamente a una mezcla de ácido acético (10 mL) y ácido nítrico concentrado (10 mL) enfriada en un baño de acetonitrilo/hielo seco en una manera que la temperatura no

242

excedió -18°C. Después que todo fue añadido, la solución fue mantenida a -30°C durante 30 minutos, agitada a

-13°C durante 30 minutos, y luego a 0°C durante 1 hora. La solución fue transferida a un embudo de decantación, diluida con cloruro de metileno, y extraída tres veces con agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en SiO_2 (hexano/acetil acetato 1:1) para dar 2,5-difluoro-4-nitro-fenol como un sólido amarillo (1.74 g, 26%).^{1}HNMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97-7.93 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.17 (s, 1H).

Paso C: Preparación de 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno.

A una solución de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol (1.71 g, 9.77 mmol) en acetonitrilo (20 mL), carbonato de potasio (2.7 g, 19.5 mmol) y 1-iodopropano (1.14 mL, 11.7 mmol) fueron añadidos. Después de agitar a 60°C durante 15 horas, la mezcla fue concentrada y extraída con cloruro de metileno y solución de NaOH 2M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas para dar 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno como un sólido amarillo (0.995 g, 47%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 4.08-4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.10-1.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

Paso D: Preparación de 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina.

A una solución de 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno (0.99 g, 4.59 mmol) en ácido acético (10 mL), polvo de zinc (1.5 g, 22.9 mmol) fue añadido. Después de 30 minutos, más ácido acético (10 mL) y polvo de zinc fueron añadidos (1.5 g, 22.9 mmol). El zinc fue filtrado, el residuo fue concentrado y purificado por HPLC para dar 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina como un sólido púrpura (sal de TFA, 401 mg, 29%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.99-7.87 (m, 2H), 3.93-3.90 (t, J = 6.4, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.01-0.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{11}F_2NO$ 187.08, se encontró 188.1 (MH^+).

Paso E: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 74).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (528 mg, 1.6 mmol), acetato de paladio (29.4 mg, 0.13 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (19.5 mg, 0.065 mmol), tert-butóxido de sodio (315 mg, 3.28 mmol), y 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina (Sal de TFA, 395 mg, 1.31 mmol) en 15 mL de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C. Después de 2 horas, más acetato de paladio (29.4 mg, 0.13 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C durante 18 horas. La mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-

iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **74**) como un sólido color canela (Sal de TFA, 217 mg, 32%).^{1}HNMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.06-8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H),4.87-4.81 (m, 1H), 4.01-3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.21-1,19 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 1.04-1.00 (t, 5.5 Hz, 3H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{30}F_2N_4O_5$ 480.22, se encontró 481.2 (MH^+).

Ejemplo 9.2: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 75).

Paso A: Preparación de 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno.

A una solución de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol (4.86 g, 28.2 mmol) en acetonitrilo (50 mL), carbonato de potasio (4.7 g, 34 mmol) y bromoetano (4.21 mL, 56.4 mmol) fueron añadidos. Después de agitar a 70°C durante 3.5 horas, iodoetano (2.73, 33.8 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a 80°C. Después de 20 horas, la mezcla fue concentrada y extraída con cloruro de metileno y solución NaOH 2M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas para dar 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno como un sólido amarillo (5.05 g, 88%).^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 4.21-4.16 (q, 1H), 4.13-4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54-1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Paso B: Preparación de 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamina.

Una mezcla de 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (1.00 g, 4.92 mmol) y paladio sobre carbón (10%, 50% de agua, 307 mg) en etanol (20 mL) fue agitada en un hidrogenerador bajo una atmósfera de H_2 a 45 psi. Después de 30 minutos, los sólidos fueron filtrados, lavados con etanol, y el filtrado fue concentrado para dar 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamina como un sólido rojo (835 mg, 98%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.72-6.67 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.03-3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.50 (s br, 2H), 1.41-1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_9F_2NO$ 173.07, se encontró 174.2 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 75).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (6.71 g, 20.3 mmol), acetato de paladio (460 mg, 2.05 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (77.0 mg, 0.26 mmol), tert-butóxido de sodio (2.7 g, 28.1 mmol) y 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamina (3.26 g, 18.8 mmol) en 100 mL de tolueno fue calentada bajo reflujo durante 17 horas. La mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-

1-carboxílico (Compuesto **75**) como un sólido color canela (Sal de TFA, 1.36 g, 14%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.13-4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.49-1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10-1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{28}F_2N_4O_5$ 466.48, se encontró 467.5 (MH^+).

Ejemplo 9.3: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 20).

Paso A: Preparación de 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol.

Una solución de 2-cloro-3-piridinol (11.3 g, 87.2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 mL) fue enfriada en un baño de hielo y una mezcla 1:1 de ácido nítrico y ácido sulfúrico (25 mL) fue añadida lentamente. Después que todo fue añadido, la solución fue agitada a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente por otra hora. La mezcla fue diluida con agua y extraída con cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (etil acetato/hexano 2:1→3:1) para dar 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol como un sólido color canela (3.58 g, 24%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.5 (s, 2H), 8.14-8.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

Paso B: Preparación de 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina.

A una solución de 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol (1.05 g, 6.02 mmol) en acetonitrilo (45 mL) y metanol (5 mL), trimetilsilildiazometano (2M en hexano, 3.9 mL, 7.8 mmol) fue añadido lentamente. Después de 30 minutos, la mezcla fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/etil acetato 5:1) para dar 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina como un sólido blanco (0.77 g, 68%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35-8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina (102.3 mg, 0.543 mmol) e isopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (110 mg, 0.587 mmol) en dioxano (3 mL), hidruro de sodio (dispersión al 60%, 32 mg, 0.8 mmol) fue añadido. Después de agitar a 100°C durante 1 hora, la mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (42.0 mg, 24%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16-8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, *J*

= 5.8 Hz), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H),3.75-3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.27-1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H). La masa exacta fue calculada para $C_{15}H_{21}ClN_2O_4$ 328.12, se encontró 329.2 (MH^+).

Paso D: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 20).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (42 mg, 0.128 mmol), acetato de paladio (30 mg, 0.13 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (4.4 µl, 0.013 mmol), tert-butóxido de sodio (31 mg, 0.32 mmol), y 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina (30 mg, 0.13 mmol) en tolueno (0.5 mL) fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **20**) como un sólido color canela (Sal de TFA, 35.4 mg, 47%). ^{1}HNMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.52-7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.19-1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.01-0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). La masa exacta fue calculada para $C_{24}H_{31}F_2N_3O_5$ 479.22, se encontró 479.7 (MH^+).

Ejemplo 9.4: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 10).

Paso A: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (521 mg, 1.58 mmol), acetato de paladio (75 mg, 0.33 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (51 mg, 0.17 mmol), tert-butóxido de sodio (380 mg, 3.95 mmol), y 4-bromo-2-metoxi-fenilamina (Sal de HCl, 377 mg, 1.58 mmol) en 15 mL de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C. Después de 3 horas, la mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido color canela (Sal de TFA, 124 mg, 13%).^{1}HNMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.05-8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21-7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.89-4.79 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.22-1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{27}BrN_4O_5$ 494.12, se encontró 495.1 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 10).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Sal de TFA, 112 mg, 0.184 mmol), metansulfinato de sodio (51 mg, 0.425 mmol), complejo de benceno sulfonato trifluorometano de cobre (I) (92 mg, 0.16 mmol), y N,N-dimetiletilendiamina (60 µl, 0.56 mmol) en DMSO (4.5 mL) fue calentada bajo radiación de microondas a 160°C durante 30 minutos. La mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **10**) como un sólido blanco (Sal de TFA, 45.7 mg, 41%). ^{1}HNMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.75-8.73 (m, 1H), 8.13-8.12 (d, 2.2 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.22-1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_7S$ 494.18, se encontró 495.5 (MH^+).

Ejemplo 9.5: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 24).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (2.494 g, 7.56 mmol), 2-fluoro-4-(metilsulfonil)-anilina (1.4315 g, 7.56 mmol), acetato de paladio (169.9 mg, 0.756 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (26.8 µL, 0.0756 mmol) y tert-butóxido de sodio (1.475 g, 15.3 mmol) en dioxano (30 mL) fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla cruda fue purificada por HPLC y recristalizada con EtOH para proporcionar el compuesto isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **24**) como un sólido (Sal de TFA, 513 mg, 11.3%). ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.20 (d, 6H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.77-4.80 (m, 1H), 5.29-5.31 (m, 1H), 7.73-7.75(m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.79 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_6S$ 482.16, se encontró 483.3 (MH^+).

Ejemplo 9.6: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 76).

247

Paso A: Preparación de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (2.19 g, 6.7 mmol), carbonato de potasio (1.84 g, 13.3 mmol), y 4-bromo-2-fluorofenol (1.65 g, 8.65 mmol) en 32 ml de DMA fue calentada a 160 °C durante 5 horas. La mezcla fue extraída con AcOEt y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un aceite (1.12 g, 35%). La masa exacta fue calculada para $C_{20}H_{23}BrFN_3O_5$ 483.08, se encontró 484.4 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 76).

Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (0.543 g, 1.21 mmol), sulfinato de metano de sodio (774.2 mg, 7.58 mmol), y N, N'-dimetil-etileno diamina (50.31 µL, 0.44 mmol) y complejo de benceno sulfonato trifluorometano de cobre (I) (384.9 mg, 0.759 mmol) en 20 mL de DMSO fue calentada en microondas durante 7 minutos a 120°C. La mezcla fue purificada por HPLC para dar el compuesto isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxy)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **76**) como un aceite (242.7 mg, 42%). ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.21 (d, 6H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.78-4.81 (m, 1H), 5.28-5.37(m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.16 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_7S$ 483.15, se encontró 484.2 (MH^+).

Ejemplo 9.7: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 77).

Una mezcla del compuesto isopropil éster del ácido 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (Sal de TFA, 57 mg, 0.13 mmol), 2-fluoro-4-(metilsulfonil)-anilina (49 mg, 0.26 mmol), acetato de paladio (29 mg, 0.13 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (11.5 µl, 0.033 mmol), y tert-butóxido de sodio (24 mg, 0.25 mmol) en 2 mL de dioxano fue purgada con argón y calentada bajo radiación de microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla cruda fue purificada por HPLC para proporcionar isopropil éster del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-

249

piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 77) como un aceite (Sal de TFA, 50 mg, 65%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26-1.28 (d, 6H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 2H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.93-4.96(m, 1H), 6.76-6.77 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.91-7.92 (m, 1H) 9.70 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$ 481.17, se encontró 482.3 (MH^+).

Ejemplo 9.8: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 31).

Paso A: Preparación de (2-metoxi-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina.

Una mezcla de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (656 mg, 4.2 mmol) y 2-metoxietilamina (365 µl, 4.2 mmol) fue agitada a 0°C. Después de 10 min, (2-metoxi-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina (957 mg) crudo fue obtenido como un sólido. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.77 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 2H), 5.51 (s br, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{13}N_3O_3$ 211.10, se encontró 212.2 (MH^+).

Paso B: Preparación de N2-(2-metoxi-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina.

A una suspensión de (2-metoxi-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina (421 mg, 2 mmol) y 5 ml de ácido acético, polvo de Zn (781 mg, 12 mmol) fue añadido a 0 °C. La mezcla fue agitada a 60°C durante 1 hora. El polvo de Zn fue filtrado través de celita y el residuo fue purificado por HPLC para proporcionar N^2-(2-Metoxi-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina como un aceite (140 mg, 39%). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{15}N_3O$ 181.12, se encontró 182.2 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 31).

El compuesto **31** fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un aceite (Sal de HCl, 170 mg, 88%). ^{1}HNMR (MeOD-d_4, 400 MHz) δ 1.16-1.18 (d, 6H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.21-3.22 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.80-4.82 (m, 1H), 5.34-5.35 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_5$ 474.26, se encontró 475.2 (MH^+).

249

Ejemplo 9.9: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 78).

A una solución de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Sal de HCl, 101 mg, 0.2 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2, iodotrimetilsilano (142 µl, 1 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a la misma temperatura. Después de 2 hr, la mezcla fue purificada por HPLC y convertida a Sal de HCl añadiendo 2 mL de HCl 4M en solución de dioxano y concentrada para dar isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **78**) (Sal de HCl, 37 mg, 37%). ^{1}HNMR (CD_3CN-d_3, 400 MHz) δ 1.12-1.14 (d, 6H), 1.66-1.68 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.72-4.78 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.69-7.71 (m, 1H), 7.99 (s, 1H) 8.18 (s br, 1H), 8.42 (s br, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{32}N_6O_5$ 460.24, se encontró 461.5 (MH^+).

Ejemplo 9.10: Isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 79)

Paso A: Preparación de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.

A una solución de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (5.0 g, 32 mmol) y 2-mercaptoetanol (4.5 ml, 64 mmol), KOH (2 g, 36 mmol) fue añadido a 0 °C. La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla cruda fue extraída con AcOEt y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada para proporcionar 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol crudo como un aceite (7.238 g). ^{1}HNMR (DMSO-d_4, 400 MHz) δ 2.75 (s, 3H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_{10}N_2O_3S$ 214.04, se encontró 215.1 (MH^+).

Paso B: Preparación de 2-(5-amino-6-metil-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.

A una suspensión de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol (323 mg, 1.5 mmol) y 7 ml de ácido acético, polvo de zinc (220 mg, 3.4 mmol) fue añadido a 0 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 hr. El polvo de zinc fue filtrado a través de celita y el residuo fue purificado por HPLC para proporcionar 2-(5-amino-6-metil-piridin-2-ilsulfanil)-etanol como un aceite (93 mg, 33%). ^{1}HNMR (DMSO-d_4, 400 MHz) δ 1.91 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.50-2.51 (m, 2H), 3.12-3.15 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 2H), 7.26-7.28 (m,

251

1H), 734-7.36 (m, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_{12}N_2OS$ 184.07, se encontró 184.9 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 79).

Isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **79**) fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un sólido (Sal de TFA, 30.6 mg, 10%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, 6H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.57-4.60 (m, 2H), 4.90-4.96 (m, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_5S$ 477.2, se encontró 477.7 (MH^+).

Ejemplo 9.11: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 80).

Paso A: Preparación de 2-(5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.

2-(5-Nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.9/Paso A como producto crudo (835 mg). La masa exacta fue calculada para $C_7H_8N_2O_3S$ 200.03, se encontró 201.2 (MH^+).

Paso B: Preparación de 2-(5-amino-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.

2-(5-Amino-piridin-2-ilsulfanil)-etanol fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.9/Paso B como un aceite (277 mg, 39%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.20-3.22 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.07 (s br, 3H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.92-7.93 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_{10}N_2OS$ 170.05, se encontró 171.1 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 80)

Isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un sólido (Sal de HCl, 25 mg, 15.5%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26-1.27 (d, 6H), 1.83-1.84 (m, 2H), 2.03-2.04 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.64-3.644 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.39 (s br, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.88 (s br, 1H), 9.49 (s br, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_5S$ 463.19, se encontró 464.4 (MH^+).

251

Ejemplo 9.12: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 81).

Paso A: Preparación de 2-(5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.

A una solución de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (300.3 mg, 1.92 mmol) e hidrocloruro de 2- aminoetilmetilsulfona (Sal de HCl, 309 mg, 1.93 mmol) en 5 ml de TF, K_2CO_3 (798 mg, 5.77 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a 60°C durante 100 horas. La mezcla cruda fue purificada por HPLC para proporcionar (2-metanosulfonil-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina como un aceite (Sal de TFA, 562 mg, 78%). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{13}N_3O_4S$ 259.06, se encontró 259.8 (MH^+).

Paso B: Preparación de N2-(2-metanosulfonil-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina.

N^2-(2-Metanosulfonil-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina fue obtenida de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.9/Paso B como un aceite (184 mg, 56%). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{15}N_3O_2S$ 229.09, se encontró 230.3 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 81).

Isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un aceite (Sal de TFA, 41 mg, 16%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.29 (d, 6H), 1.80-1.82 (m, 2H), 2.01-2.02 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.83-3.84 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.92-4.95 (m, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{34}N_6O_6S$ 522.23, se encontró 523.5 (MH^+).

Ejemplo 9.13: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{2-[2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 82).

Paso A: Preparación de 2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina.

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (2.3672 g, 10 mmol), 2-metoxietanol (13 ml, 164 mmol), yoduro de cobre(I) (190 mg, 1 mmol), 1,10-fenantridina (360 mg, 2 mmol), y carbonato de cesio (4.55 g mg, 14 mmol) fue sellada y calentada a 110°C. Después de 17 horas, la mezcla cruda fue extraída con CH_2Cl_2 y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice con hexano/etil acetato (1:1 v/v) dos veces para dar 2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-

253

252

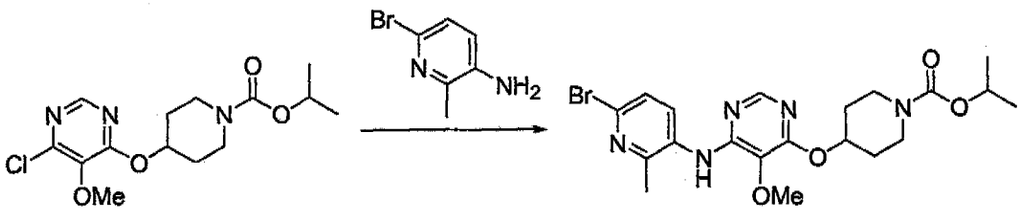
fenilamina como un aceite (761 mg, 41%). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{12}FNO_2$ 185.09, se encontró 186.0 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{2-[2-fluoro-4- (2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico.

Isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.7 como un aceite (Sal de TFA, 173 mg, 84%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.25-1.28 (d, 6H), 1.88-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 2.04-2.05 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.77-4.78 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 1H), 6.64-6.65 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H) 7.57 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{24}H_{32}FN_3O_6$ 477.23, se encontró 478.3 (MH^+).

Ejemplo 9.14: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 47).

Paso A: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

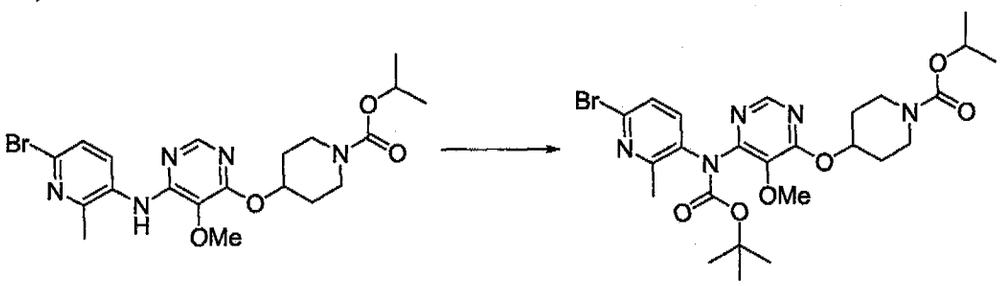


Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (3.3 g, 10.0 mmol), 6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamina (1.88 g, 10.0 mmol), acetato de paladio (118 mg, 0.53 mmol), 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (157 mg, 0.53 mmol) y $LiN(TMS)_2$ (1M en TF, 15 mL, 15 mmol) en 75 ml de dioxano fue agitada bajo reflujo. Después de 4.5 h, más acetato de paladio (111 mg, 0.50 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada bajo reflujo por otra hora y luego a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla fue concentrada y el residuo fue extraido con salmuera y AcOEt. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (hexano/AcOEt 2:1→1:1) para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido (2.09 g, 44%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.27-1.28 (d, 6H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 2H),

254

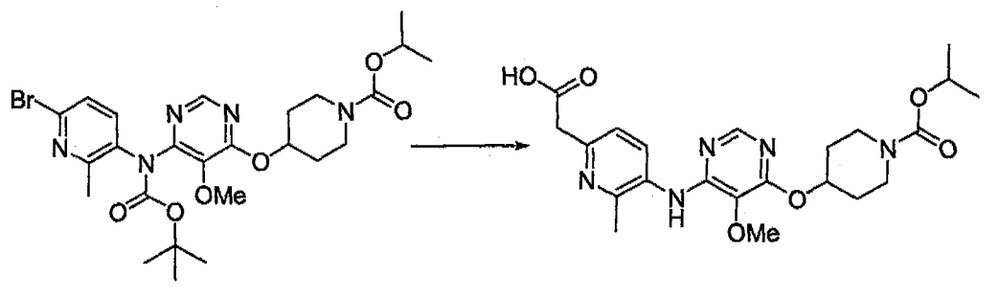
4.93-4.97 (m, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.70 (s br, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{20}H_{26}BrN_5O_4$ 479.12, se encontró 482.0 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico



A una solución de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico en 2 mL de TF, anhídrido Boc (62 mg, 0.28 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (27 mg, 0.22 mmol) fueron añadidos. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente, la mezcla fue purificada por cromatografía de columna (hexano/AcOEt 2:1) para dar isopropil éster del ácido 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (118 mg, 92%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 7.30-7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{25}H_{34}BrN_5O_6$ 579.17, se encontró 580.1 (MH^+).

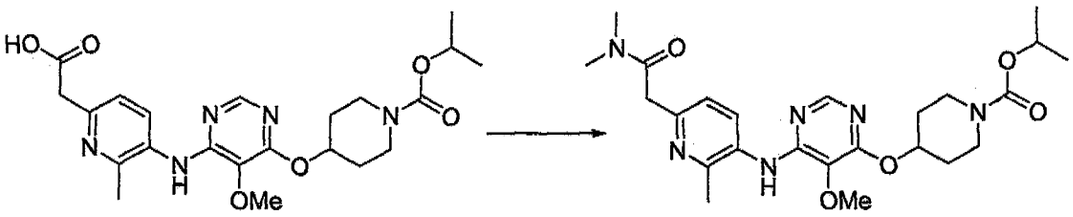
Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (1.5 g, 2.58 mmol), 2-tert-butoxi-2-oxoetilzinc cloruro (0.5 M in Et_2O, 20 mL, 10 mmol), y paladio [tetrakis(trifenilfosfina)] (304 mg, 0.263 mmol) fueron agitados bajo reflujo. Después de 22 h,

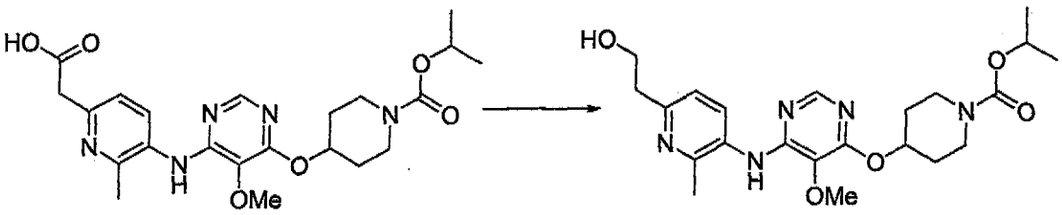
la mezcla fue enfriada en un baño de agua con hielo y ca. 5 mL de HCl 4M en dioxano fueron añadidos. Después de 1 h, la mezcla fue concentrada y el residuo fue extraído con HCl 2M y cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de TFA, 525 mg, 35%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.06-1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 1H), 7.76-7.78 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.65-8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{29}BrN_5O_6$ 459.21, se encontró 460.5 (MH^+).

Paso D: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 47).



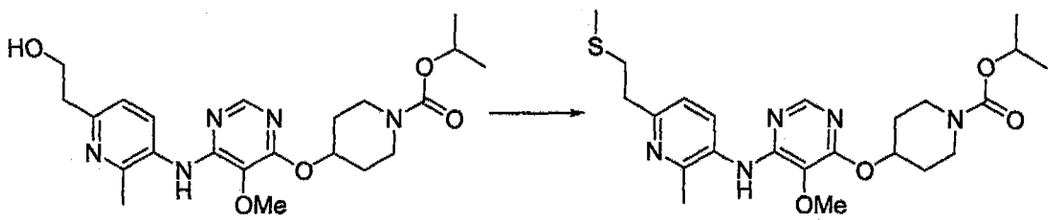
A una solución de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (74 mg, 0.129 mmol), trietilamina (89.9 µl, 0.645 mmol), y HATU (196 mg, 0.516 mmol) en 4 mL de TF/DMF 1:1, dietilamina (2M en TF, 323 µl, 0.645 mmol) fueron añadidos. Después de agitar por 10 min a temperatura ambiente, la mezcla fue purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina -1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de TFA, 45.6 mg, 68%). ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.92-1.97 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.76-4.81 (m, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44-8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{24}H_{34}N_6O_5$ 486.26, se encontró 487.3 (MH^+).

Ejemplo 9.15: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 27).



Una solución de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Sal de TFA, 582 mg, 1.01 mmol) en 4 mL de TF fue enfriada en una baño de agua con hielo e hidruro de aluminio de litio (ca 190 mg, 5 mmol) fue añadido en pequeñas porciones. Después de 2h, la mezcla fue enfriada rápidamente con agua con hielo; los sólidos fueron filtrados, y lavados con TF. El filtrado fue concentrado y purificado por HPLC. Las fracciones que contienen el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con NaOH 1M y cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (85.0 mg, 19%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.16-3.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.96-3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.36-7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_5$ 445.23, se encontró 446.1 (MH^+).

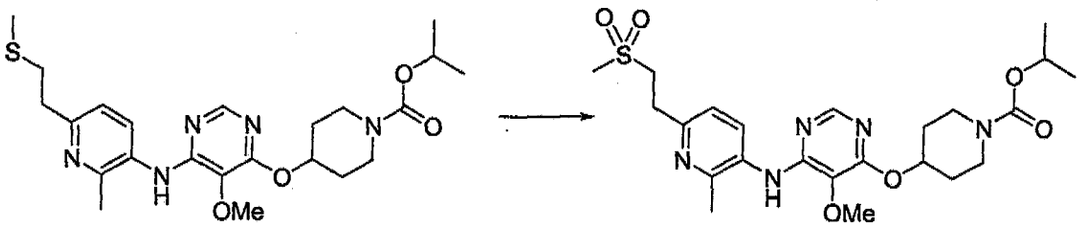
Ejemplo 9.16: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico.



A una solución enfriada con hielo de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (40.2 mg, 90.2 μmol) y trifenilfosfina (31 mg, 118 μmol) en 2 mL de cloruro de metileno, perbromometano (77.0 mg, 232 μmol) fue añadido y la solución fue agitada a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla fue concentrada, re-disuelta en 1.5 mL de MeOH, y añadida a una mezcla bien agitada de hidróxido de sodio (120 mg, 3.0 mmol) y 2-metil-2-

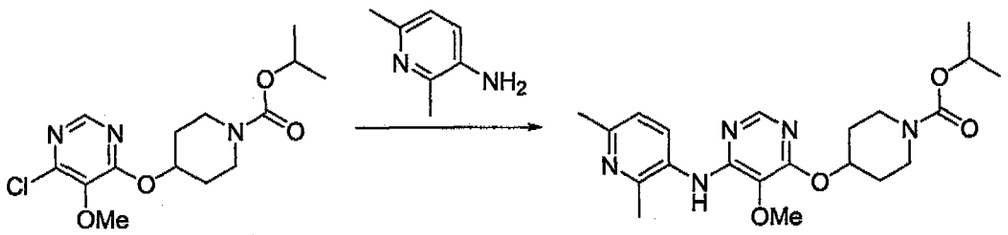
tiopseudourea sulfato (208 mg, 0.70 mmol) en 2 mL de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 h, la mezcla fue concentrada y extraída con agua y cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron concentradas y purificadas por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Sal de TFA, 10.0 mg, 19%) como un sólido blanco. ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.21-1.23 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.90-2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24-3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.80-4.86 (m, 2H), 5.32-5.38 (m, 1H), 7.75-7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.57-5.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_4S$ 475.23, se encontró 476.2 (MH^+).

Ejemplo 9.17: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 30).



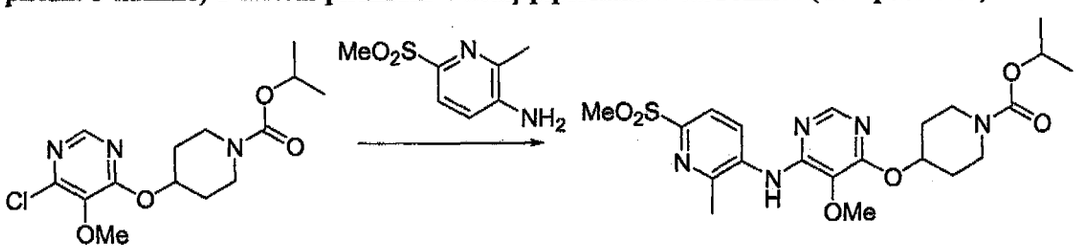
A una solución de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (8.6 mg, 15 µmol) en 2 mL de cloruro de metileno, MCPBA (ca. 77% puro, 7.1 mg, ca. 32 µmol) fue añadido y agitada a temperatura ambiente. Después de 3 h, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Sal de TFA, 9.1 mg, 47%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.24-1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.48-3.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.64-3.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.82-4.88 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 7.78-7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.59-8.60 (d, J = 8.6, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_6S$ 507.22, se encontró 508.5 (MH^+).

Ejemplo 9.18: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 83).



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (1.52 g, 4.60 mmol), 2,6-dimetilpiridin-3-amina (0.562 g, 4.60 mmol), acetato de paladio (0.0584 g, 0.260 mmol), y sodio 2-metilpropan-2-olato (0.663 g, 6.90 mmol) en 50 mL de dioxano fue agitada bajo reflujo durante 18h. La mezcla fue concentrada y extraída con salmuera y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano 5:1→AcOEt→AcOEt/MeOH 10:1). Las fracciones que contienen el producto puro fueron concentradas, el residuo fue tratado con HCl 4M en dioxano, y concentrado para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (0.285 g, 15%). Las fracciones que contienen el producto contaminado con 2,6-dimetilpiridin-3-amina fueron concentradas para dar 0.30 g de producto puro al ca 80%. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.52 (2s, 6H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H),4.03 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.04-7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_4$ 415.22, se encontró 416.5 (MH^+).

Ejemplo 9.19: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 84).



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (611 mg, 1.85 mmol), 2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina (345 mg, 1.85 mmol), acetato de paladio (37.2mg, 0.166 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (118 µl, 0.332 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (267mg, 2.78 mmol) en 15 mL de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a

120°C. Después de 2h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto fueron recogidas y concentradas. El residuo fue extraído con NaOH 1M y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue re-purificado por cromatografía de columna (AcOEt/hexano 5:1). Las fracciones que contienen el producto fueron concentradas, tratadas con HCl 4M y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de HCl, 326 mg, 34%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.23-1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.83-4.89 (m, 1H), 5.41-5.46 (m, 1H), 7.97-7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.29-8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_6S$ 479.18, se encontró 480.2 (MH^+).

Ejemplo 9.20: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 85).

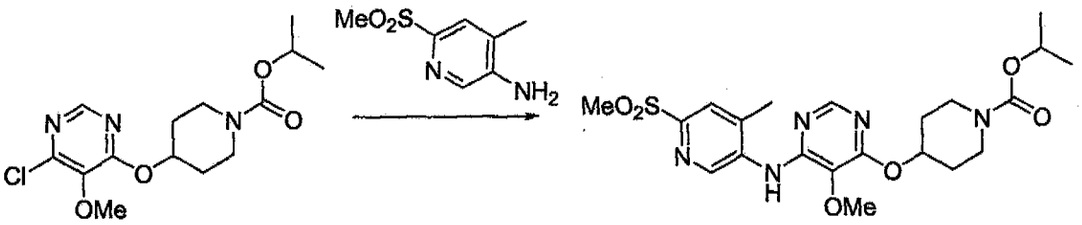
Paso A: Preparación of 6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamina.



Una mezcla de 6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamina (1.53 g, 11 mmol), metanosulfinato de sodio (1.60g, 16 mmol), catalizador de cobre (0.50 g, 0.99 mmol), y N^1,N^2-dimetiletano-1,2-diamina (0.214 mL, 2.0 mmol) en 20 mL de DMSO fue calentada bajo irradiación de microondas a 150°C. Después de 2h, la mezcla fue vertida en ca. 200 mL de agua y extraída cinco veces con ca. 200 mL de AcOEt. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano 5:1→AcOEt) para dar 6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamina como un sólido blanco (0.534 g, 27%). ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.4 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.08 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_{10}N_2O_2S$ 186.05, se encontró 187.0 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 85).

07-77067



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (570 mg, 1.73 mmol), 6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamina (272 mg, 1.46 mmol), acetato de paladio (27.3 mg, 0.122 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (87 µl, 0.245 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (249 mg, 2.59 mmol) en 4.5 mL de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C. Después de 4h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto puro fueron recogidas y concentradas. El residuo fue tratado con HCl 4M en dioxano, concentrado, y secado bajo un gran vacío para dar isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de HCl, 261 mg, 29%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.23-1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_6S$ 479.18, se encontró 480.4 (MH^+).

Ejemplo 9.21: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 86).

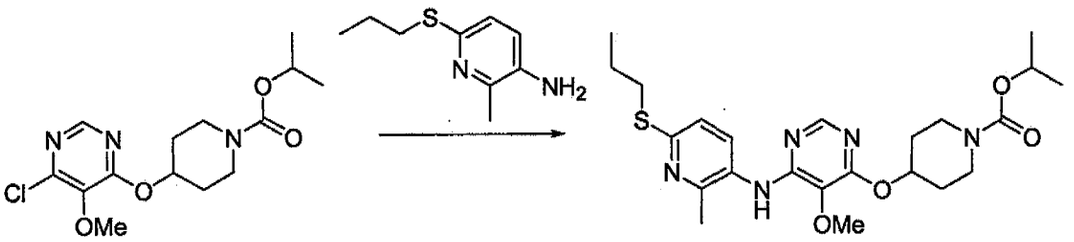
Paso A: Preparación of 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamina.



Una mezcla de 6-fluoro-2-metil-piridin-3-ilamina (2.01 g, 16 mmol), propano-1-tiol (3.0 mL, 33 mmol), e hidróxido de potasio (1.8 g, 32 mmol) en 3 mL de EtOH fue calentada bajo radiación de microondas a 100°C durante 1 h y luego a 150°C durante 2 h. La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 y salmuera. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (hexano/AcOEt 2:1) para dar 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamina (2.18 g, 75% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.99-1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.64-1.73 (m,

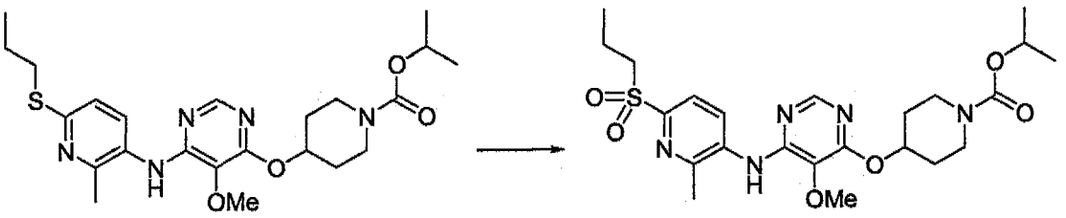
2H), 2.39 (s, 3H), 3.02-3.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 6.82-6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93-6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{14}N_2S$ 182.09, se encontró 183.0 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 86).



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (0.966 g, 2.93 mmol), 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamina (0.545g, 2.99 mmol), acetato de paladio (0.0375 g, 0.167 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0.119 mL, 0.335 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0.422 g, 4.39 mmol) en 15 mL de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a 120°C. Después de 2h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto puro fueron recogidas, parcialmente concentradas, y el residuo fue extraído con CH_2Cl_2 y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un aceite espeso (0.509 g, 36%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.00-1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23-1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.66-1.78 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.06-3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.81-4.87 (m, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 7.09-7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57-7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_4S$ 475.23, se encontró 476.1 (MH^+).

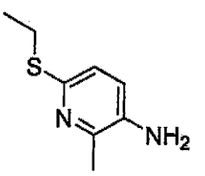
Ejemplo 9.22: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 87).



Una solución de isopropil éster del ácido 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (498 mg, 1.05 mmol) en 25 mL de CH_2Cl_2 fue enfriada en un baño de hielo y mCPBA (max. puro al 77% , 364 mg, 2.10 mmol) fue añadido. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, más MCPBA (99 mg, 0.44 mmol) fue añadido. Después de 3 h, la solución fue transferida a un embudo de decantación y extraída con NaOH 1M y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (hexano/AcOEt 1:1); las fracciones que contienen el producto fueron recogidas, HCl 4M en dioxano fue añadido, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico un sólido blanco (Sal de HCl, 489 mg, 86%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 0.98-1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23-1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.66-1.80 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.82-4.86 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 7.90-7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.48-8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_4S$ 475.23, se encontró 508.4 (MH^+).

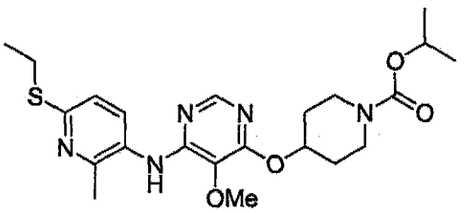
Ejemplo 9.23: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 88).

Paso A: Preparación de 6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina.



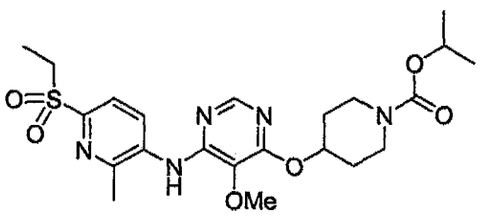
6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina fue preparada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.21, Paso A, para proporcionar un aceite amarillo (0.99 g, 37%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.30-1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.04-3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.83-6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94-6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_{12}N_2S$ 168.07, se encontró 169.2 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 88).



Isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.21, Paso B, para proporcionar un aceite incoloro (461 mg, 33%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.35-1.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.11-3.17 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.06-7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08-8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_4S$ 461.21, se encontró 462.5 (MH^+).

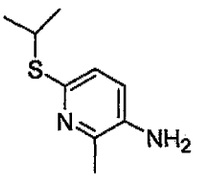
Ejemplo 9.24: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 89).



Isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.22 para proporcionar un sólido blanco (Sal de HCl, 459 mg, 89%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26-1.32 (m, 9H), 1.80-1.87 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.75-3.81 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.37-5.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.96-7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H) 9.00-9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_6S$ 493.2, se encontró 494.5 (MH^+).

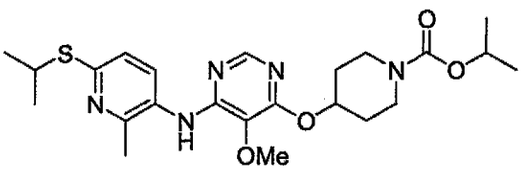
Ejemplo 9.25: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 90).

Paso A: Preparación de 6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina.



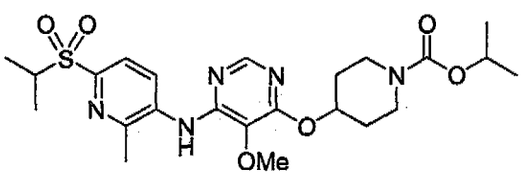
6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina fue preparada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.21, Paso A, para proporcionar un aceite amarillo (1.76 g, 38%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31-1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 6.81-6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99-7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_9H_{14}N_2S$ 182.09, se encontró 183.1 (MH^+).

Paso B: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.



Isopropil éster del ácido 4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.21, Paso B, para proporcionar un aceite incoloro (445 mg, 29%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.37-1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.34-5.38 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13-8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_4S$ 475.23, se encontró 476.2 (MH^+).

Ejemplo 9.26: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 91).



Isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.22 para proporcionar un sólido blanco (Sal de HCl, 410 mg, 82%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.25-1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.28-1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H),

1.76-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.83-4.89 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 7.92-7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.51-8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}BrN_5O_6S$ 507.22, se encontró 508.5 (MH^+).

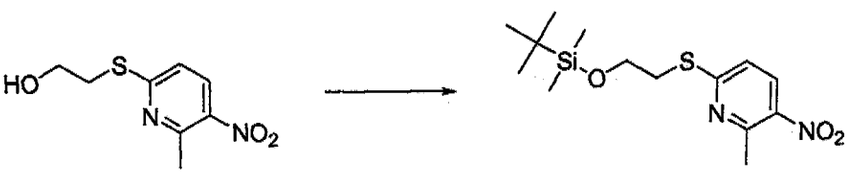
Ejemplo 9.27: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 79).

Paso A: Preparación de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol.



A una solución enfriada con hielo de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (2.17 g, 13 mmol) en 2-mercaptoetanol (5 mL, 71 mmol), hidróxido de potasio (1.52g, 27 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y luego extraída con solución de NaOH y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas para dar 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol como un aceite marrón (60% puro, 3.25 g, 72%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.87-2.90 (m, 6H), 3.43-3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.22-7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15-8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_{10}N_2O_3S$ 214.04, se encontró 215.1 (MH^+).

Paso B: Preparación de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitro-piridina.



Una mezcla de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol (puro al 60%, 3.25 g, 9.1 mmol), 1*H*-imidazol (1.24g, 18.2 mmol), y tert-butilclorodimetilsilano (2.75g, 18.2 mmol) en 20 mL de DMF fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h. La solución fue concentrada y el residuo fue extraído con agua y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (hexano/AcOEt 30:1) para dar 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitro-piridina como un aceite amarillo (2.39 g, 48%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ .0.8 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.85 (s, 3H), 3.39-3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.85-3.89 (t, J = 6.7 Hz,

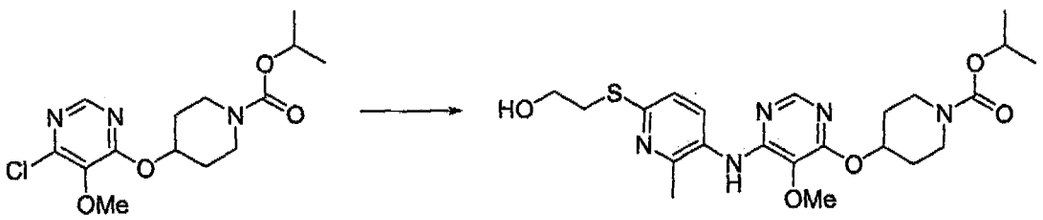
2H), 7.13-7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10-8.13 (d, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{14}H_{24}N_2O_3SSi$ 328.13, se encontró 329.1 (MH^+).

Paso C: Preparación de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina.



A una solución de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitro-piridina (80, 2.67 g, 8.1 mmol) en 15 mL de TF, polvo de zinc (1.6 g, 24 mmol) seguido por 8.2 mL (8.2 mmol) de una solución de NH_4Cl 1M fueron añadidos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, más polvo de zinc (0.77 g, 8.13 mmol) y NH_4Cl (0.43 g, 8.31 mmol) fue añadido. Después de agitar por 4h una mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado fue extraído con CH_2Cl_2 y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 3:1→2:1) para dar 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina como un aceite amarillento (1.3 g, 54%). La masa exacta fue calculada para $C_{25}H_{34}BrN_5O_5$ 563.17, se encontró 564.3 (MH^+).

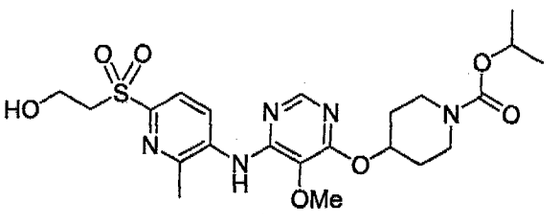
Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 79).



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (1.00 g, 3.03 mmol), 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina (0.85 g, 2.85 μmol), acetato de paladio (0.0379 g, 0.169 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0.120 mL, 0.338 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0.437 g, 4.55 mmol) en 20 mL de dioxano fue calentada a 80°C durante 14 h. La mezcla fue transferida a un embudo de decantación y extraída con CH_2Cl_2 y salmuera. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. Al residuo, HCl 4M en dioxano (ca. 10 mL) fue añadido y agitado a temperatura ambiente

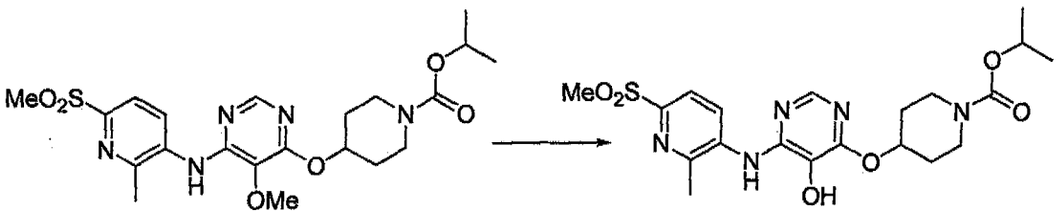
durante 1 h. La mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto puro fueron recogidas, hidróxido de amonio fue añadido (ca 5 mL), y fueron parcialmente concentradas. El residuo fue extraído con NaOH 1M y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico como un sólido amarillento (Sal de HCl, 219 mg, 15%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.21-7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.17-8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_5S$ 477.2, se encontró 478.4 (MH^+).

Ejemplo 9.28: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 92).



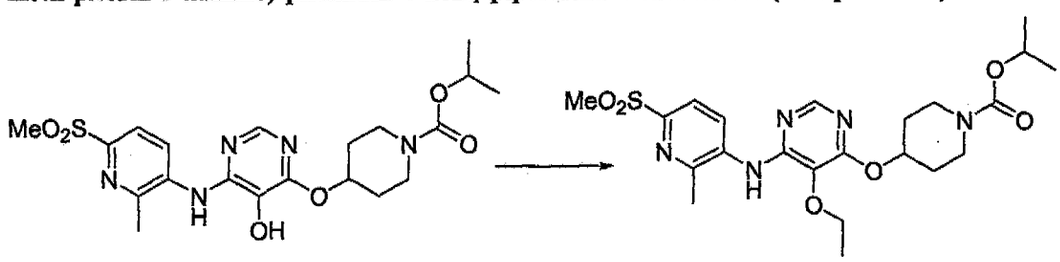
Isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.22 para proporcionar un sólido blanco (Sal de HCl, 250 mg, 92%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.24-1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.42-3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 2.74-3.77 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.82-4.87 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.94-7.96 (d, J = 8.4, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.42-8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_7S$ 509.19, se encontró 510.4 (MH^+).

Ejemplo 9.29: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 93).



A una solución enfriada con hielo de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (59mg, 123 µmol) en 2 mL de CH_2Cl_2, BBr_3 (1M en CH_2Cl_2 0.123 mL, 0.123 mmol) fue añadido. Después de agitar por 1h bajo enfriamiento con hielo, más BBr_3 (0.246 mL, 0.246 mmol) fue añadido. Después de 1h, la mezcla fue enfriada rápidamente con solución de NH_4OH, concentrada, y purificada por HPLC para dar isopropil éster del ácido 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de TFA, 17 mg, 24%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.22-1.23 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 5.27-5.32 (m, 1H), 7.88-7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.67-8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_6S$ 465.17, se encontró 466.2 (MH^+).

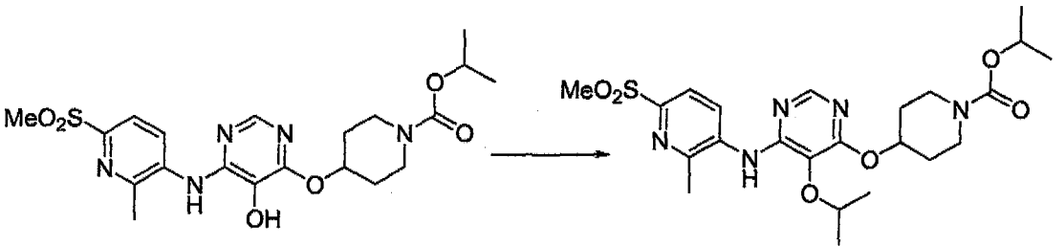
Ejemplo 9.30: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[5-etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 94).



Una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (40.4 mg, 87 µmol) carbonato de potasio (24 mg, 174 µmol), e yodoetano (7.7 µl, 95 µmol) en 1 mL de CH_3CN fue agitada a 60°C. Después de 20h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con CH_2Cl_2 y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, HCl 4M en dioxano (ca 0.5 mL) fue añadido, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-[5-etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco

(Sal de HCl, 24.3 mg, 53%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.41-1.44 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 4.22-4.28 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.83-4.88 (m, 1H), 5.38-5.43 (m, 1H), 7.93-7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.57-8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_6S$ 493.2, se encontró 494.5 (MH^+).

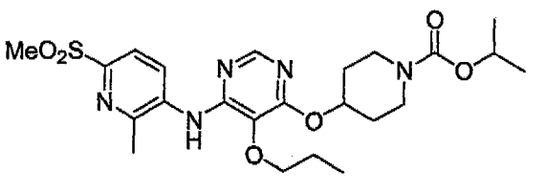
Ejemplo 9.31: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[5-isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 95).



A una mezcla de isopropil éster del ácido 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (41.1 mg, 88 μmol), trifenilfosfina (34.7 mg, 132 μmol), propan-2-ol (6.4 mg, 106 μmol) en 1 mL de TF, DIAD (21 μl, 106 μmol) fue añadido. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la misma cantidad de reactivo fue añadido nuevamente. Después de agitar por 16 h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto fueron recogidas, parcialmente concentradas, y extraídas con NaOH y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas, filtradas, HCl 4M en dioxano (ca 0.5 mL) fue añadido, y concentradas para dar isopropil éster del ácido 4-[5-isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (Sal de HCl, 9.7 mg, 20%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.25-1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.37-1.39 (d, J =6.1 Hz, 6H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.68-4.74 (m, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 7.91-7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.70-8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_6S$ 507.22, se encontró 508.5 (MH^+).

Ejemplo 9.32: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 96).

269



Isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico fue obtenido de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 30 para proporcionar un sólido blanco (Sal de HCl, 38.2 mg, 81%). ^{1}HNMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.02-1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22-1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.75-1.84 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 4.10-4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.92-7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.51-8.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_6S$ 507.22, se encontró 508.4 (MH^+).

Ejemplo 9.33: Preparación de 1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 97).

Paso A: Preparación de tert-butil éster del ácido 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

Una solución de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (5.62g, 27.9 mmol) y tert-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (5.02g, 27.9 mmol) en 200 mL de TF fue enfriada hasta 0°C. Una solución de *t*-butóxido de potasio 1.0 M (30.7 mL, 30.7 mmol) fue añadida en forma de gotas con agitación y a la mezcla resultante luego le fue permitido removerse a 0°C durante una hora. Cloruro de amonio saturado (100mL) fue añadido y la solución extraída con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada con sulfato de magnesio, el solvente removido para producir 9.10g (94.8% de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.48 (s, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.30-5.38 (m, 1H), 8.26 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$: 343.13, se encontró: 344.3 (MH^+).

Paso B: Preparación de 4-Cloro-5-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina.

Tert-butil éster del ácido 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (5.0g, 14.5 mmol) fue absorvido en 200 ml de HCl 4N en dioxano y 200 mL de MeOH, agitada a 60°C durante 3h. El solvente fue removido para producir hidrocloruro (3.9g, 95.7% de rendimiento) un sólido amarillo claro, y el material usado directamente sin purificación adicional. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.02-2.05 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 2H),

271

270

3.13-3.19 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 5.37-5.40 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.30 (bs, 2H). La masa exacta fue calculada para $C_{10}H_{14}ClN_3O_2$: 243.08, se encontró: 244.2 (MH^+).

Paso C: Preparación de 1-etil-propil éster del ácido 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

Pentan-3-ol (0.88g, 9.99 mmol) y di-imidazol-1-il-metanona (1.39, 8.57 mmol) fueron añadidos a TF (10mL) y agitados a 50°C durante una hora. DIPEA (1.38g, 10.7 mmol) y 4-cloro-5-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina HCl (2.00g, 7.14 mmol) fueron añadidos, el recipiente fue sellado y calentado por microonda a 150°C durante una hora. Con el enfriamiento la mezcla de reacción fue particionada entre agua y Etil Acetato, la fase orgánica lavada con salmuera y secada con Sulfato de Sodio. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (gel de sílice) con 10-30% EtOAc/ Hexanos para producir 1.0 gramos (39%) del producto deseado, como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.91(t, J = 7.83 Hz, 6H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 8.26 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{16}H_{24}ClN_3O_4$: 357.15, se encontró: 358.3 (MH^+).

Paso D: Preparación de 1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

1-etil-propil éster del ácido 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico, (0.50g, 1.40 mmol) y 6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamina (0.26g, 1.40 mmol) y acetato de paladio (0.062g, 0.28 mmol) y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0.191g, .559 mmol) fueron combinados en 50mL de dioxano, purgados con nitrógeno y una solución 1M de *t*-butóxido de potasio en TF (2.79mL, 2.79 mmol) añadida em forma de gotas. La reacción fue calentada a 100°C y agitada por 2 horas, luego fue filtrada, concentrada, acidificada y purificada por el preparado de HPLC, las fracciones deseadas fueron particionadas entre el hidrógeno carbonato de sodio saturado y el etil acetato, la fase orgánica lavada con salmuera y secada con sulfato de magnesio para producir (15mg, .029 mmol, 2.11 % de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.91(t, J = 7.33 Hz, 6H), 1.54-1.64 (m, 4H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.67 (pent, J = 6.32 Hz, 1H), 5.36-5.43 (hept, J = 3.79 Hz, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.59 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_6S$: 507.22, se encontró: 508.5 (MH^+).

272

Ejemplo 9.34: Preparación de sec-butil éster del ácido (*R*)-4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 98 como el *R*-enantiómero).

El compuesto del título fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.33 (55mg, .11 mmol, 19.2 % de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.93 (t, J = 7.07 Hz, 3H), (d, J = 6.32 Hz, 3H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.73-4.81 (m, 1H), 5.37-5.43 (m, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.95 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.59 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_6S$: 493.20, se encontró: 494.4 (MH^+).

Ejemplo 9.35: Preparación de sec-butil éster del ácido (*S*)-4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico. (Compuesto 98 como el *S*-enantiómero).

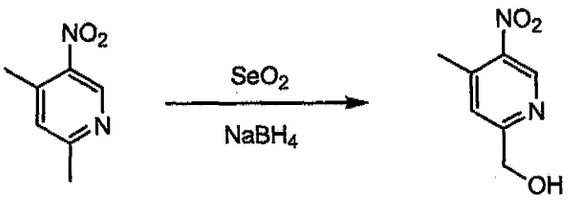
El compuesto del título fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.33 (15mg, .029 mmol, 2.11 % de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.87-0.95 (m, 3H), 1.18-1.28 (m, 3H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.67-4.78 (m, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.02 (d, J = 9.60 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_6S$: 493.20, se encontró: 494.4 (MH^+).

Ejemplo 9.36: Preparación de ciclopentil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 99).

El compuesto del título fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.33 (60mg, 0.12 mmol, 21.1 % de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.55-1.65 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.79-1.91 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 5.11-5.13 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.95 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.59 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{31}N_5O_6S$: 505.20, se encontró: 506.4 (MH^+).

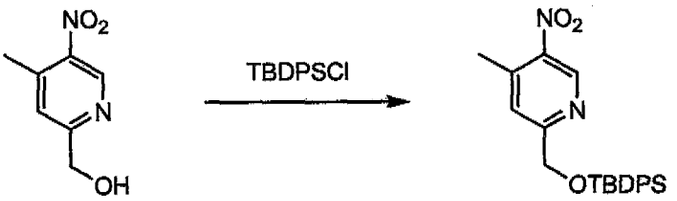
Ejemplo 9.37: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 100).

Paso A: Preparación de (4-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol.



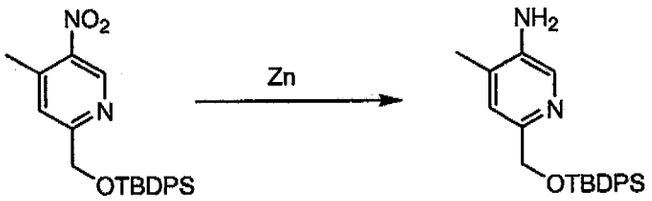
A una solución de la mezcla de 2,4-dimetil-5-nitropiridina (3.0 g, 20 mmol) en 30 ml de dioxano, óxido de selenio (2.8 g, 25 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La reacción fue refluida durante 10 hrs. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue vertido en agua y extraído con etil acetato. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada al vacío. La mezcla cruda del aldehído fue diluida en metanol (30 mL) y borohidruro de sodio (0.74g, 20 mmol) fue añadido en forma de porciones a 0 °C. Después de agitada por 1hr, la reacción fue enfriada rápidamente con agua (20 mL) y concentrada al vacío. La reacción fue extraída con etil acetato y secada sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue secado al vacío y purificado bajo SiO_2 con etil acetato al 50 % en hexano para proporcionar (4-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol en 83 % (2.7 g). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.65 (s, 1H), 4.60 (d, J = 8.1, 2H), 5.81 (t, J = 8.1, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

Paso B: Preparación de 2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina.



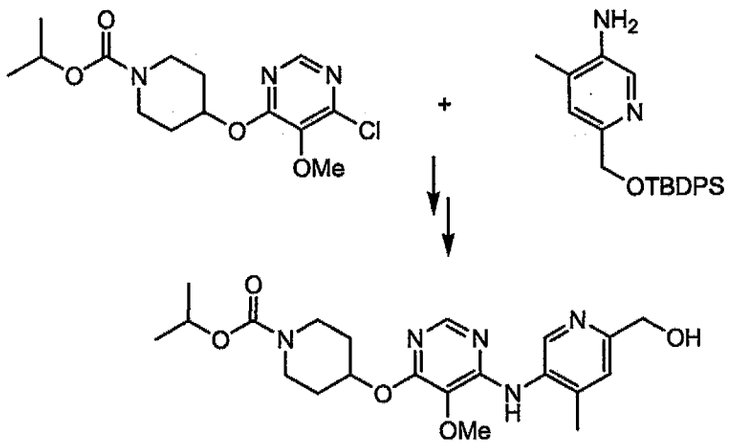
A una solución de (4-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (1.2 g, 7.1 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2, fueron añadidos *tert*-butilclorodifenilsilano (2.0 g, 7.1 mmol) e imidazol (0.049 g, 0.71 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a 25 °C durante 2 hrs. La reacción fue vertida en H_2O, extraída con etil acetato, y secada sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue concentrado al vacío y purificado sobre SiO_2 para proporcionar el compuesto deseado 2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina en 90 % (2.6 g). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.12 (s, 9H), 2.78 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.24 ~ 7.89 (m, 10H), 9.15 (s, 1H).

Paso C: Preparación de 6-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina.



A una solución de 2-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina (1.5 g, 3.7 mmol) en 20 ml de NH_4Cl *sat.*, fueron añadidos zinc (1.7 g, 26 mmol) en forma de porciones a 0°C durante 10 min. La reacción fue agitada a la misma temperatura durante 1 hr. A la reacción le fue añadido etil acetato (20 mL) y agitada por 1 hr adiciónal. La capa orgánica fue absorbida, lavada con H_2O, y secada sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue concentrado al vacío para proporcionar 6-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina en 72 % (1.0 g). El compuesto fue usado para el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.10 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.01 ~ 5.13 (b, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.31 ~ 7.71 (m, 10H), 7.89 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{23}H_{28}N_2OSi$ 376.57, se encontró 377.4 (MH^+).

Paso D: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 100).

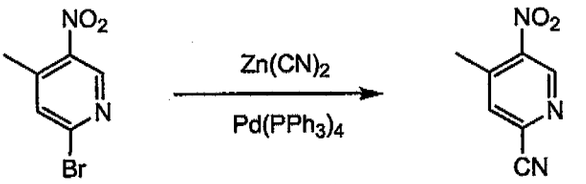


A una solución de isopropil 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (1.5 g, 4.548 mmol) en 100 ml de TF, fueron añadidos 6-((*tert*-butildifenilsililoxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina (1.713 g, 4.5 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0.1558 g, 0.4548 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.05106 g, 0.2274 mmol), y Na-*t*-OBu (1.049 g, 10.92 mmol) a temperature ambiente. La reacción fue agitada a 75 °C durante 2 hrs. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en H_2O. Los materiales orgánicos fueron extraídos con etil acetato y secados sobre $MgSO_4$. El

etil acetato fue concentrado al vacío y disuelto en TF (10 mL). La solución fue tratada con TBAF 1.0 M a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 hrs, la reacción fue concentrada al vacío y vertida en H_2O. El compuesto orgánico fue extraído con etil acetato y secado sobre $MgSO_4$. La capa orgánica fue concentrada al vacío y purificada sobre SiO_2 para proporcionar isopropil 4-(6-(6-(hidroximetil)-3-metilpiridin-2-ilamino)-4-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato en 33.1 % (650 mg). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.21-3.65 (m, 2H), 3.64 ~ 3.72 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.80-4.91 (m, 1H), 5.31 ~ 5.43 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.89 (s,1H) La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{29}N_5O_6$ 431.49, se encontró 432.4 (MH^+).

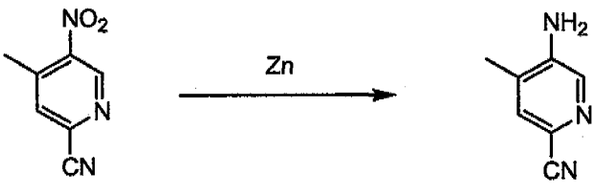
Ejemplo 9.37: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 99).

Paso A: Preparación de 4-metil-5-nitropicolinonitrilo.



A una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (5.0 g, 23 mmol) en 20 ml de TF, fueron añadidos $Zn(CN)_2$ (6.8 g, 58 mmol), y $Pd(PF_3)_4$ (2.7 g, 2.3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a 130°C durante 2 hrs. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en H_2O. La reacción fue extraída con etil acetato y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica fue concentrada al vacío para proporcionar 4-metil-5-nitropicolinonitrilo 82 % (3.1 g) el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

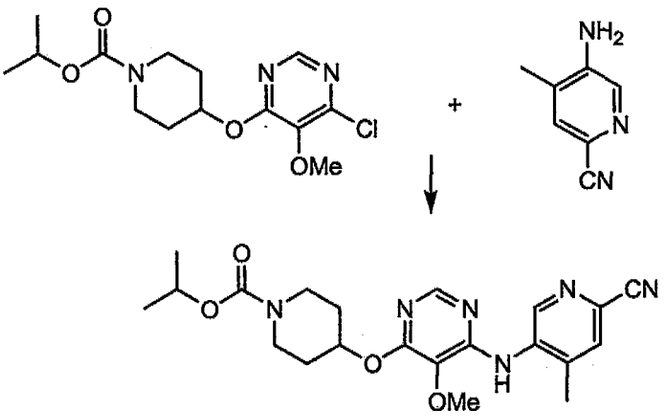
Paso B: Preparación de 5-amino-4-metilpicolinonitrilo.



4-metil-5-nitropicolinonitrilo (7.0 g, 43 mmol) fue suspendido en NH_4Cl *aq.* (200 mL) y enfriado hasta 0°C. El zinc fue añadido en forma de porciones durante 30 min y agitado por 1 hr. A la reacción se le añadió etil acetato (200 mL) y agitada por 2 hrs. La reacción fue filtrada y la capa orgánica fue absorbida, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada al vacío. El sólido fue triturado con etil acetato al 50 % en hexano para dar 5-amino-4-metilpicolinonitrilo

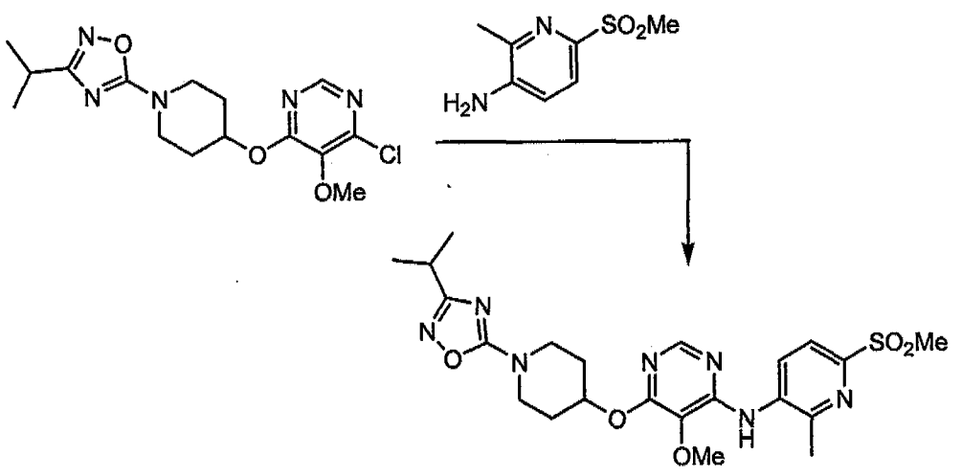
en 67 % (4.56 g). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.42 ~ 5.48 (b, 2H), 2.54 (s, 3H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_7N_3$ 133.15, se encontró 134.21 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 99).



A una solución de isopropil 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (0.3 g, 0.91 mmol) en dioxano (3 mL), fueron añadidos 5-amino-4-metilpicolinonitrilo (0.12 g, 0.91 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (0.031 g, 0.091 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.10 g, 0.45 mmol), y NaO-*t*-Bu (0.21 g, 2.2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada hasta 75°C y agitada por 2 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue vertida en H_2O y extraída con etil acetato. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada al vacío. El residuo fue purificado sobre SiO_2 para proporcionar isopropil 4-(6-(6-ciano-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato en 31 % (102 mg). ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.21 (d, J = 4.71, 6H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.35 ~ 5.41 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.71 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{26}N_6O_4$ 426.47, se encontró 427.51 (MH^+).

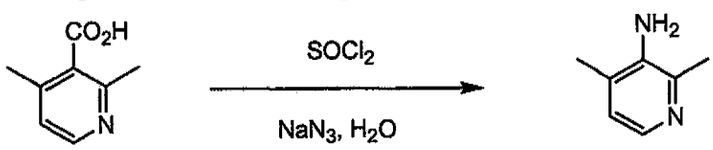
Ejemplo 9.38: Preparación de {6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina (Compuesto 101).



Una mezcla de 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidina (1.78 g, 5.03 mmol), 6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamina (1.12 g, 6.04 mmol), acetato de paladio (102 mg, 0.45 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (322 µl, 0.91 mmol) y tert-butóxido de sodio (725 mg, 7.54 mmol) en 30 ml de dioxano fue calentada bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 hr. 40 ml adicionales de dioxano fueron añadidos y la mezcla fue refluida bajo 130°C. Después de 65 hr, la mezcla fue purificada por HPLC. Las fracciones con el producto fueron recogidas, concentradas, y recristalizadas con etanol caliente. HCl 4N en dioxano (ca 1 mL) y acetonitrilo (ca 3 mL) fueron añadidos y concentrados para dar {6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina como un sólido blanco (Sal de HCl, 360 mg, 13.3 %). ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19-1.21 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.83-1.85 (m, 2H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.81-2.84 (sept, J = 6.82 Hz, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 5.31-3.39 (m, 1H), 7.89-7.91 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.23-8.25 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 8.69 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{29}N_7O_5S$ 503.2, se encontró 504.2 (MH^+).

Ejemplo 9.39: Preparación de isopropil 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (Compuesto 102).

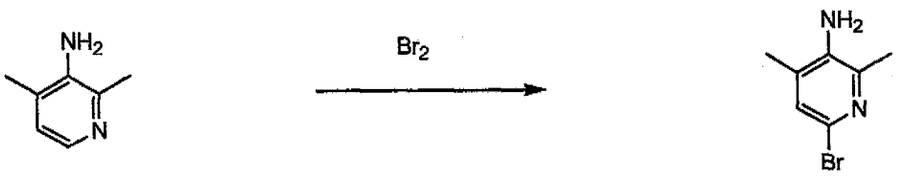
Paso A: Preparación de 2,4-dimetilpiridin-3-amina.



Ácido 2,4-dimetilnicotínico (3.0 g, 20 mmol) fue añadido en $SOCl_2$ (20 mL) a 0°C y calentado hasta 60 °C. Después de agitar por 1hr, la reacción fue concentrada al vacío. El

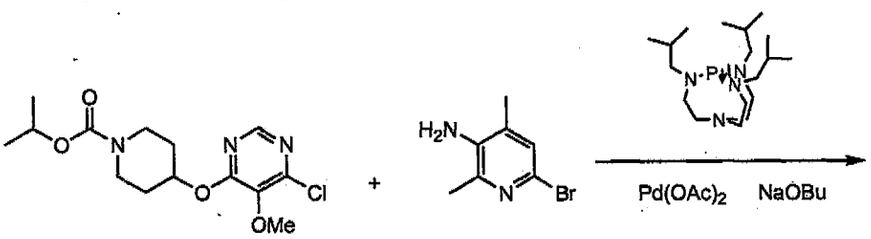
residuo fue disuelto en acetona (20 mL) y NaN_3 (1.9 g, 30 mmol) seguido por H_2O (20 mL). La reacción fue calentada hasta 70 °C y agitada por 1 hr a la misma temperatura. La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y concentrada al vacío hasta la mitad del volumen y vertida en H_2O (50mL) y extraída con etil acetato (50 mL x 5) y secada sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto crudo. El compuesto fue usado para el próximo paso sin purificación adicional. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.65-4.70 (b, 2H), 6.85 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.78 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_{10}N_2$ 122.08, se encontró 123.1 (MH^+).

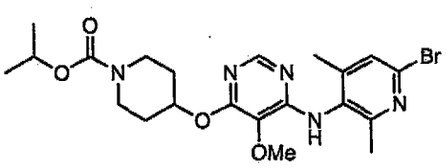
Paso B: Preparación de 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina.



A una solución de 2,4-dimetilpiridin-3-amina (2.0 g, 16 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), fue añadida una solución de bromina (3.16 g; 20 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C durante 5 min. La reacción fue concentrada al vacío. La reacción fue vertida en H_2O (50mL), extraída con CH_2Cl_2, lavada con solución de Na_2SO_3, y secada sobre $MgSO_4$. El CH_2Cl_2 fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto crudo. El crudo fue purificado sobre SiO_2 para dar 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.10 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.85-5.10 (b, 2H), 7.05 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_9BrN_2$ 201.06, se encontró 202.3 (MH^+).

Paso C: Preparación de isopropil 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxi pirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato.

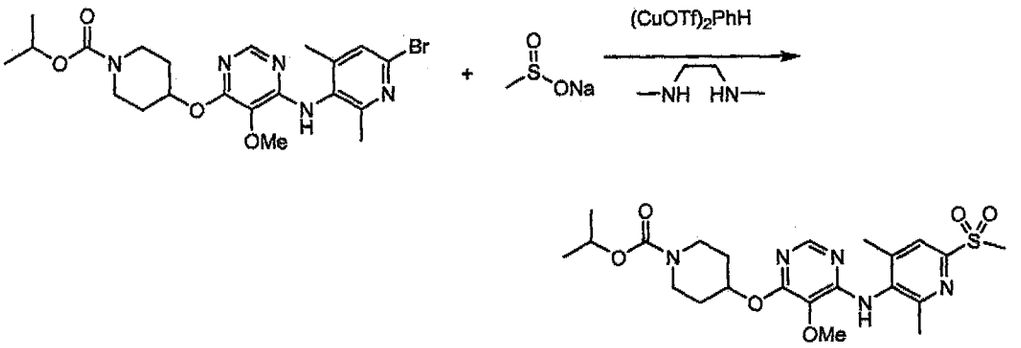




A una solución de isopropil 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (2.0 g, 6.1 mmol) en 10ml de dioxano, fueron añadidos 6-bromo-2,4-

dimetilpiridin-3-amina (1.0 g, 5.1 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0.35 g, 1.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.11 g, 0.51 mmol), y NaO-*t*-Bu (1.2 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada hasta 150 °C durante 3 hrs. La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y vertida en H_2O. Los materiales organicos fueron extraídos con etil acetato y secados sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue concentrado al vacío y purificado sobre SiO_2 para dar isopropil 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxi pirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.34-7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14-8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{21}H_{28}BrN_5O_4$ 494.31, se encontró 495.2 (MH^+).

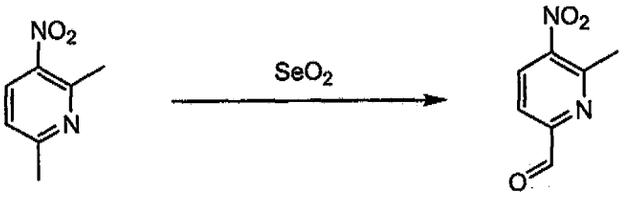
Paso D: Preparación de isopropil 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (Compuesto 102).



A una solución de isopropil 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (500 mg, 1.0 mmol) en 10 ml de DMSO, fueron añadidos sulfinato de sodio (0.36 g, 3.5 mmol), $(CuOTf)_2FH$ (0.051 g, 0.10 mmol), y N,N'-dimetiletilamina (0.018 g, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada hasta 150°C durante 8 hrs. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y vertida en H_2O. Los materiales orgánicos fueron extraídos con etil acetato y secados sobre $MgSO_4$. El etil acetato fue concentrado al vacío y purificado sobre SiO_2 para proporcionar isopropil 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxylato. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.21-5.35 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_6S$ 493.58, se encontró 494.5 (MH^+).

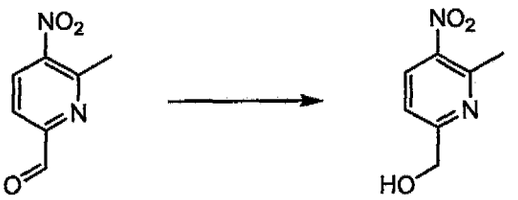
Ejemplo 9.40: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 103).

Paso A: Preparación de 6-metil-5-nitropicolinaldehído.



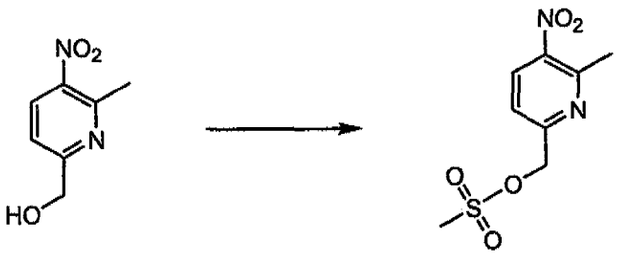
Una solución de 2,6-dimetil-3-nitropiridina (50 g, 329 mmol) y SeO_2 (5.02g, 27.9 mmol) en dioxano (500 mL) fue calentada en reflujo durante 16 horas. La solución fue filtrada, el solvente removido y el residuo purificado por cromatografía de columna directamente (20% EtOAc/hexanos). El material fue recristalizado a partir de etil acetato para dar 41g de 6-metil-5-nitropicolinaldehído (41 g, 75%), un sólido amarillo claro; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.94(s, 3H), 7.98 (d, J = 8.34, 1H), 8.41 (d, J = 8.34, 1H), 10.09 (s, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_6N_2O_3$: 166.04, se encontró: 167.12 MS *m/z* (MH^+).

Paso B: Preparación de (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol.



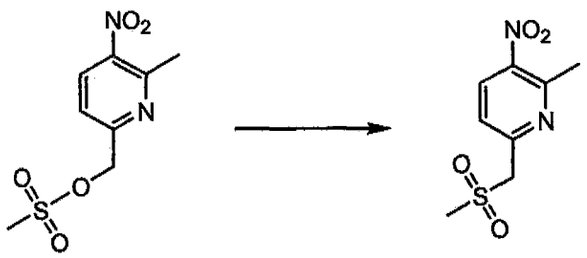
Una solución de 6-metil-5-nitropicolinaldehído (50 g, 329 mmol) en etanol (200 mL) fue enfriada hasta 10 °C y borohidruro de sodio (5.9 g, 157 mmol) fue añadido en forma de porciones. A la solución le fue permitido removerse durante una hora y media, el etanol fue removido y el residuo particionado entre etil Acetato y agua, la fase orgánica lavada con salmuera, y secada con sulfato de magnesio y eliminada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (10-40% etil acetato/ hexanos) para dar (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (12 g, 91%), un sólido blanco claro. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.89(s, 3H), 3.55(t, J = 5.05, 1H), 4.83 (d, J = 4.55, 2H), 7.31 (d, J = 8.34, 1H), 8.31 (d, J = 8.34, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_7H_8N_2O_3$: 168.05, se encontró: 169.10 MS *m/z* (MH^+).

Paso C: Preparación de (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metil metanosulfonato.



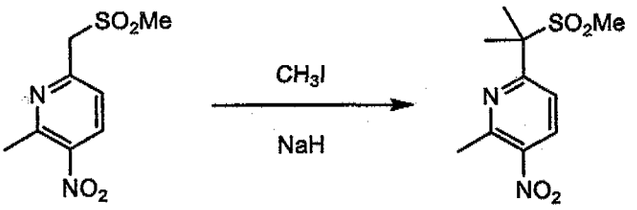
(6-Metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (12 g, 71 mmol), y trietilamina (9.4 g, 93 mmol) en TF (300mL) fue enfriado en un baño de hielo hasta 10 ^{0}C y metanosulfonil cloruro (9.0g, 79 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada durante una hora , luego filtrada para remover el trietilamina HCl, y el solvente fue removido bajo presión reducida en el evaporador rotatorio (con la temperatura del baño a 35 ^{0}C) y (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metil metanosulfonato (17 g, 97%), un aceite marrón el cual fue directamente usado como tal. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.87(s, 3H), 3.16(s, 3H), 5.83(s, 2H), 7.55 (d, J = 8.34, 1H), 8.38 (d, J = 8.34, 1H); la masa exacta fue calculada para $C_8H_{10}N_2O_5$: 246.03, se encontró: 247.10 MS m/z (MH^+).

Paso D: Preparación de 2-metil-6-(metilsulfonilmetil)-3-nitropiridina.



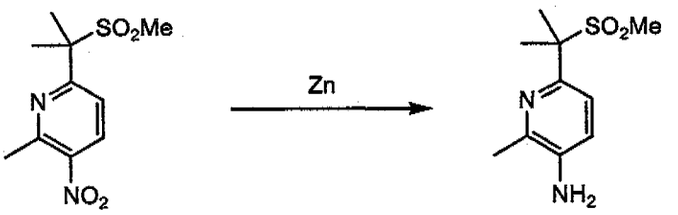
(6-Metil-5-nitropiridin-2-il)metil metanosulfonato (17.48 g, 71 mmol) fue absorbido en dmso (100mL), y $NaSO_2Me$ (25.37 g, 248.5 mmol) fue añadido en forma de porciones, la solución fue calentada hasta 120 ^{0}C y agitada por 15 minutos, enfriada y particionada entre EtOAc y agua, la fase orgánica lavada con salmuera y secada con Sulfato de magnesio y el solvente removido. El residuo fue lavado con 50mL de EtOAc y filtrado para producir 2-metil-6-(metilsulfonil-metil)-3-nitropiridina (11.45 g, 70.04% de rendimiento), el cual es de una pureza suficiente para su uso posterior. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.87(s, 3H), 2.99(s, 3H), 4.48(s, 2H), 7.53 (d, J = 8.34, 1H), 8.4 (d, J = 8.34, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230.04, se encontró: 231.12 MS m/z (MH^+).

Paso E: Preparación de 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)-3-nitropiridina.



A una solución de 2-metil-6-(metilsulfonilmetil)-3-nitropiridina (1.54 g, 6.689 mmol) en 200 mL de TF, yodometano (1.252 mL, 20.07 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60%, 1.1 g, 27.6 mmol) fueron añadidos. Una mezcla roja oscura fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego, enfriada rápidamente con agua con hielo, parcialmente concentrada, y extraída con CH_2Cl_2 y agua. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante CC (hexano/AcOEt 2:1→1:1) para dar 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)-3-nitropiridina (1.374 g, 80%) como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.92 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 7.69-7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32-8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{10}H_{14}N_2O_4S$ 258.07, se encontró 259.2 (MH^+).

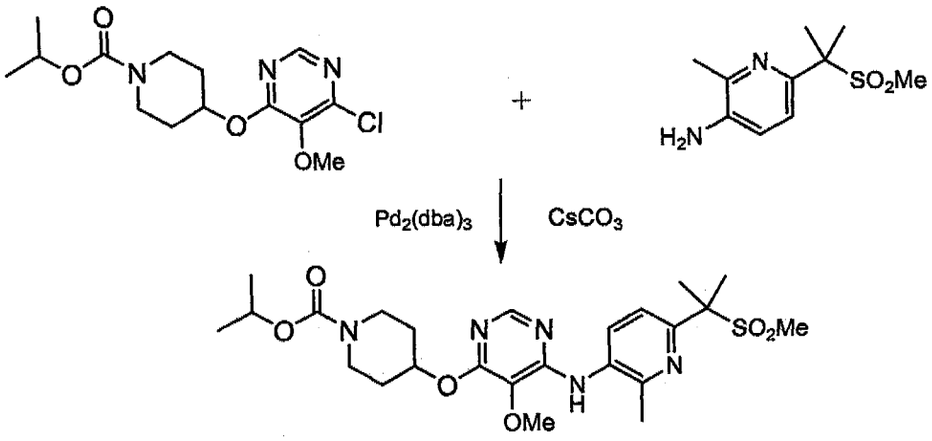
Paso F: Preparación de 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)piridin-3-amina.



A una solución de 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)-3-nitropiridina (1.27 g, 4.92 mmol) en 50 mL de ácido acético, polvo de zinc (1.6 g, 24.5 mmol) fue añadido en porciones pequeñas bajo enfriamiento con hielo. Después de 1h, más polvo de zinc (ca. 2g, 31 mmol) fue añadido en porciones pequeñas y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por otra hora. Los sólidos fueron filtrados, lavados con CH_3CN, y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante CC (CH_2Cl_2/MeOH 20:1 + 1% NEt_3). Las fracciones que contienen el producto fueron concentradas y re-purificadas por HPLC. Las fracciones que contienen el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con $NaHCO_3$ 1M y CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas para dar 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)piridin-3-amina (0.664 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.84 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.92-6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{10}H_{16}N_2O_2S$ 228.09, se encontró 229.2 (MH^+).

282

Paso G: Preparación de isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 103).



Una mezcla de isopropil 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (78.5 mg, 0.238 mmol), 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)piridin-3-amina (54.3 mg, 0.238 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20.0 mg, 0.0218 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (3.0 mg, 0.0101 μmol), y carbonato de cesio (160 mg, 0.491 mmol) en dioxano 4M fue calentada bajo radiación de microondas a 100°C. La mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contienen el producto fueron parcialmente concentradas, y el residuo fue extraído con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ 1M. Las fases orgánicas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas para dar isopropil 4-(5-metoxi-6-(2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato (4.6 mg, 4%) como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.16-1.17 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.51-8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H). La masa exacta fue calculada para $C_{24}H_{35}N_5O_6S$ 521.23, se encontró 522.5 (MH^+).

Ejemplo 10: Protocolo para las Respuestas a Dosis del RUP3 en Melanóforos

Los melanóforos son mantenidos en cultivo como es reportado por Potenza, M. N. y Lerner, M. R., en Pigment Cell Research, Vol. 5, 372-378, 1992 y transfectados con el vector de expresión del **RUP3** (pCMV) usando electroporación. A continuación de la electroporación, las células transfectadas son plantadas en placas de 96 pozos para el ensayo. A las células se les permite entonces crecer durante 48 horas para recuperarse del procedimiento de electroporación y lograr niveles máximos de expresión del receptor.

284

El día del ensayo, el medio de cultivo en las células es remplazado con tampón libre de suero que contiene melatonina 10nM. La melatonina actúa a través de un GPCR acoplado a Gi endógeno en los melanóforos para disminuir los niveles de cAMP intracelular. En respuesta a los niveles de cAMP disminuidos, los melanóforos translocalizan su pigmento hacia el centro de la célula. El efecto neto de esto es un decrecimiento significativo en la lectura de la absorbencia de la célula monocapa en el pozo, medida en 600-650nM.

Después de una 1-hora de incubación en melatonina, las células se convierten completamente en pigmento agregadas. En este punto una lectura de la absorbencia de línea base es recogida. Las diluciones seriales de los compuestos de prueba son entonces añadidas a la placa y los compuestos que estimulan el **RUP3** producen incrementos en los niveles de cAMP intracelular. En respuesta a estos niveles de cAMP incrementados, los melanóforos translocalizan su pigmento nuevamente hacia la periferia de la célula. Después de una hora, las células estimuladas están totalmente pigmento dispersadas. La monocapa de la célula que está en el estado dispersado absorbe mucho más luz en el rango de 600-650nm. El incremento medido en la absorbencia comparado con la lectura de la línea base permite a uno cuantificar el grado de estimulación del receptor y dibujar una curva de respuesta a la dosis.

Los compuestos en los ejemplos anteriores fueron analizados usando el ensayo de dispersión de melanóforos, como es descrito anteriormente. Los compuestos representativos de la presente invención y sus correspondientes valores de EC_{50} observados son mostrados en la Tabla **3** a continuación. Otros ciertos compuestos ilustrados en los Ejemplos mostraron las actividades de EC_{50} en el ensayo de dispersión de melanóforos de menos de alrededor de 10 μL.

TABLA 3

Compuesto	**RUP3 (EC_{50}) (nM)**
10	26
24	0.49
76	2.51

Los compuestos de la presente invención tienen solubilidades acuosas inesperadas. Por ejemplo, el Compuesto **77** tiene una solubilidad acuosa de 0.19 mg/mL (pH=5) y 1.12 mg/mL (pH=2); y el Compuesto **78** tiene una solubilidad acuosa de 0.38 mg/mL (pH=5) y 1.45 mg/mL (pH=2).

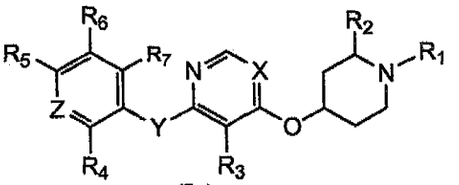
Cada una de las realizaciones de la presente invención pueden alternativamente ser limitadas para relacionarse con aquellos compuestos que demuestran alrededor de 100 veces o mayor el enlace al **RUP3** comparado al receptor del factor-1 de liberación de corticotrofin (CRF-1); un análisis reciente de los compuestos CRF-1 puede ser encontrado en Expert Opin. Ter. Patents **2002**, *12(11)*, 1619-1630, incorporada aquí como referencia en su totalidad.

Aquellos expertos en el arte reconocerán que varias modificaciones, adiciones, sustituciones, y variaciones a los ejemplos ilustrativos aquí expuestos pueden ser hechas sin apartarse de la esencia de la invención y son, por lo tanto, consideradas dentro del alcance de la invención. Todos los documentos referenciados anteriormente, incluyendo, pero no limitados a, publicaciones impresas, y solicitudes de patentes provisionales y regulares, están incorporadas aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la Fórmula (**Ia**):



(**Ia**)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde:

X es N o CR_8 donde R_8 es H o halógeno;

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo o pirimidinilo donde dicho carbo-C_{1-6}-alkoxi, oxadiazolilo y pirimidinilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alkoxi y C_{3-5} cicloalquilo;

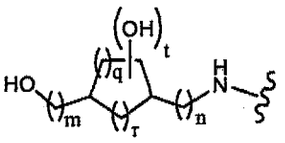
R_2 es H o C_{1-4} alquilo;

R_3 es C_{1-4} alkoxi, O-C_{2-4}-alquinilo o hidroxilo;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-4} alkoxi, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, ciano, heterociclilo, di-C_{1-4}-dialquilamino y sulfonamida, donde dicho C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, di-C_{1-4}-dialquilamino y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonil, C_{3-5} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquiloxi, di-C_{1-4}-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, donde dicha C_{1-4} alquilcarboxamida es opcionalmente sustituida con hidroxilo; o

R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1;

R_6 es H o halógeno; y

R_7 es H o C_{1-4} alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es CR_8.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_8 es H o F.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Y es NH.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Y es O.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde Z es CH.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde Z es N.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropilo, $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropilo), y $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es seleccionado del grupo que consiste de $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)OCH_2$-ciclopropilo y $C(O)OCH(CH_3)$(ciclopropilo).

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con un grupo C_{1-4} alcoxi.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R_1 es 5-metoxi-pirimidin-2-ilo.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R_2 es H.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R_2 es CH_3.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es C_{1-4} alcoxi.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, y $OCH_2CH_2CH_3$.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OCH_3 u OCH_2CH_3.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R_3 es OH u O-C≡CH.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl y C≡CH.

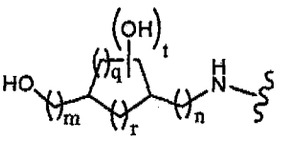
23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde R_4 es CH_3.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NH_2$, CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, SCH_2CH_3, $SCH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, y CH_2OH.

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$.

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, amino, $NHCH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)_2$ y $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R_5 es un grupo de la Fórmula (**A**):



(A)

donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; "r" es 0, 1 o 2; y "t" es 0 o 1.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 donde "m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o 28 donde "q" es 0 o 1 y "r" es 1 o 2.

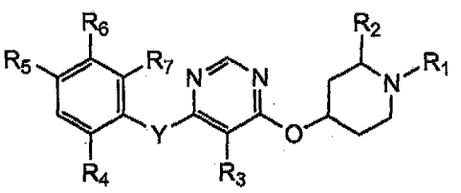
30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 donde R_6 es H.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 donde R_6 es F.

32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 donde R_7 es H.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 donde R_7 es CH_3.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIa**):



(IIa)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

Y es NH u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

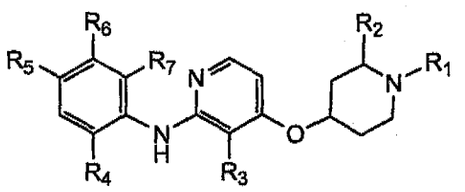
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIc**):



(IIc)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

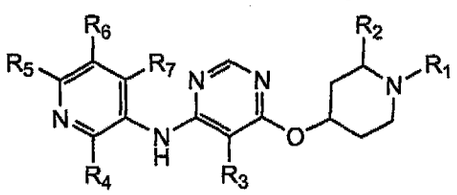
R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$,

$S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

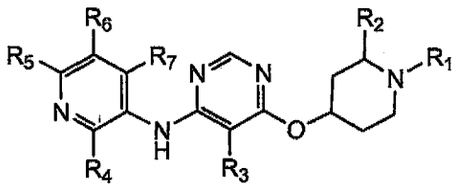
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIe**):



(IIe)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

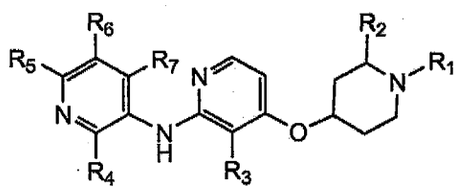
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIg**):



(IIg)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

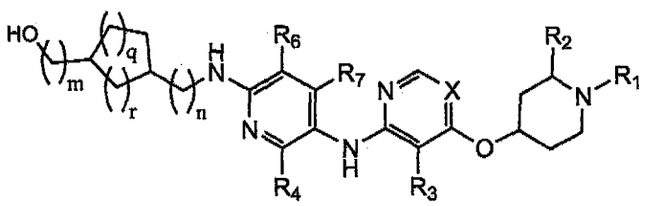
R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, ciano, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$, CH_2CH_2O-ciclopropilo, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $NHCH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 3-metanosulfonil-piperidin-1-ilo, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 3-metanosulfonil-azetidin-1-ilo, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, SCH_2CH_2OH, $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $S(O)_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ y $S(O)_2NH_2$;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (**IIi**):



(IIi)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

"m" y "n" son cada uno independientemente 0 o 1;

"q" es 0 o 1;

"r" es 1 o 2;

X es N u O;

R_1 es carbo-C_{1-6}-alcoxi opcionalmente sustituido con C_{3-5} cicloalquilo;

R_2 es H o CH_3;

R_3 es C_{1-4} alcoxi;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste de H, OCH_3, CH_3, CH_2CH_3, F y Cl;

R_6 es H o F; y

R_7 es H o CH_3.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-ciclopropil-etil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenilamino}-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; y

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Etoxi-2-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina;

(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-(2-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-azetidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-etiniloxi-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster del ácido 4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

isopropil éster del ácido 4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Etoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[5-Isopropoxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-etil-propil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

sec-butil éster de 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina;

isopropil éster del ácido 4-[6-(6-Metanosulfonil-2,4-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; e

isopropil ácido 4-{6-[6-(1-Metanosulfonil-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-ciclopropil-etil éster del ácido (S)-4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{2-[6-(2-metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piridina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es sec butil éster del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es isopropil éster del ácido 4-[6-(6-ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es {6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazo-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)amina; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 y un portador farmacéuticamente aceptable.

59. Un método para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 59 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 59 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

62. Un método de disminuir el consumo de alimentos de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

63. Un método de inducir saciedad en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58.

64. Un método de controlar o disminuir la ganancia de peso de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 o una composición farmacéutica de la reivindicación 58..

65. Un método de modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende contactar el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

66. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 donde dicho compuesto es un agonista.

67. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** es para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

68. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 67 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

69. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 67 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

70. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** reduce el consumo de alimentos de dicho individuo.

71. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicho modulación del receptor **RUP3** induce la saciedad en dicho individuo.

72. El método de modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 65 o 66 donde dicha modulación del receptor **RUP3** controla o reduce la ganancia de peso de dicho individuo.

73. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

74. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es seleccionado del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia or síndrome X.

75. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 donde dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes tipo II.

76. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para uso en la disminución del consumo de alimentos en un individuo.

77. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para uso en la inducción de la saciedad en un individuo.

78. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la producción de un medicamento para el uso en el control o disminución de la ganancia de peso en un individuo.

79. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

80. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para uso en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

81. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para el uso en un método de tratamiento de la diabetes tipo II del cuerpo humano o animal mediante terapia.

82. El método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 y un portador farmacéuticamente aceptable.

101 wo1.txt
LISTA DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Jones, Robert M.
Lehmann, Juerg
Wong, Amy Siu-Ting
Hurst, David
Shin, Young-Jun

<120> DERIVADOS DEL PIRIMIDINIL Y PIRIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESORDENES RELACIONADOS CON EL MISMO

<130> 101.wo1

<160> 7

<170> Patentin versión 3.2

<210> 1
<211> 1191
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 1
atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatttgga 60
gtgatccttg ctgtcctggc ctccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120
gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180
gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240
ccttctcggc ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300
gcagctgcct ctgtcctcac ggtcatgctg atcaccttig acaggtacct tgccatcaag 360
cagccctttc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420
ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctcccactcg gaatccccat gttccagcag 480
actgcctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540
ctcttcctgc ttggcttctt cccagccatg ctcctctttg tcttcttcta ctgcgacatg 600
ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga tggaacatgc aggagccatg 660
gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct 720
gttctcattg ggagctttgc tctatcctgg accccttcc ttatcactgg cattgtgcag 780
gtggcctgcc aggagtgtca cctctacctа gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840
gtgggcaact ccctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg 900
cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgctca cctcattcct cctctttctc 960
tcggccagga attgtggccc agaggaggcc agggaaagtt cctgttcacat cgtcactatc 1020
tccagctcag agtttgatgg cgaattcgga tccaagggca attctgcaga tatccagcac 1080
agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct 1140
ctcctcggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a 1191

101 WO1.txt

<210> 2
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala
20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn
35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser
65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr
100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile
115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln
145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu
180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser
195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr
210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser
225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr
245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu
260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro
275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His
290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu
305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His
325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys
340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu
355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador Homo sapien

<400> 3
cattgccggg ctgtggttag tgtc 24

<210> 4
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador Homo sapien

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador Rata

<400> 5
catgggcccc gcaccttctt tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador Rata

<400> 6
gctccggatg gctgatgata gtgm 24

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia Nueva

<400> 7
Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly
20

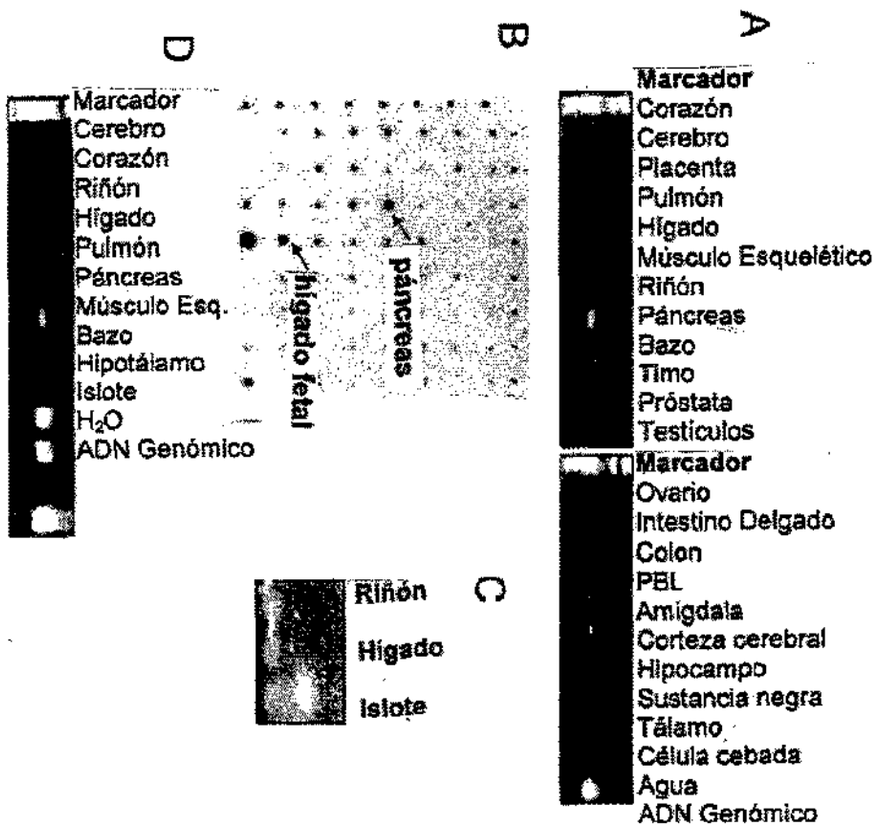

A
Marcador
Corazón
Cerebro
Placenta
Pulmón
Hígado
Músculo Esquelético
Riñón
Páncreas
Bazo
Timo
Próstata
Testículos
Marcador
Ovario
Intestino Delgado
Colon
PBL
Amigdala
Corteza cerebral
Hipocampo
Sustancia negra
Tálamo
Célula cebada
Agua
ADN Genómico
B
hígado fetal
páncreas
C
Riñón
Hígado
Islote
D
Marcador
Cerebro
Corazón
Riñón
Hígado
Pulmón
Páncreas
Músculo Esq.
Bazo
Hipotálamo
Islote
H_2O
ADN Genómico

FIGURA 1

5

310

5

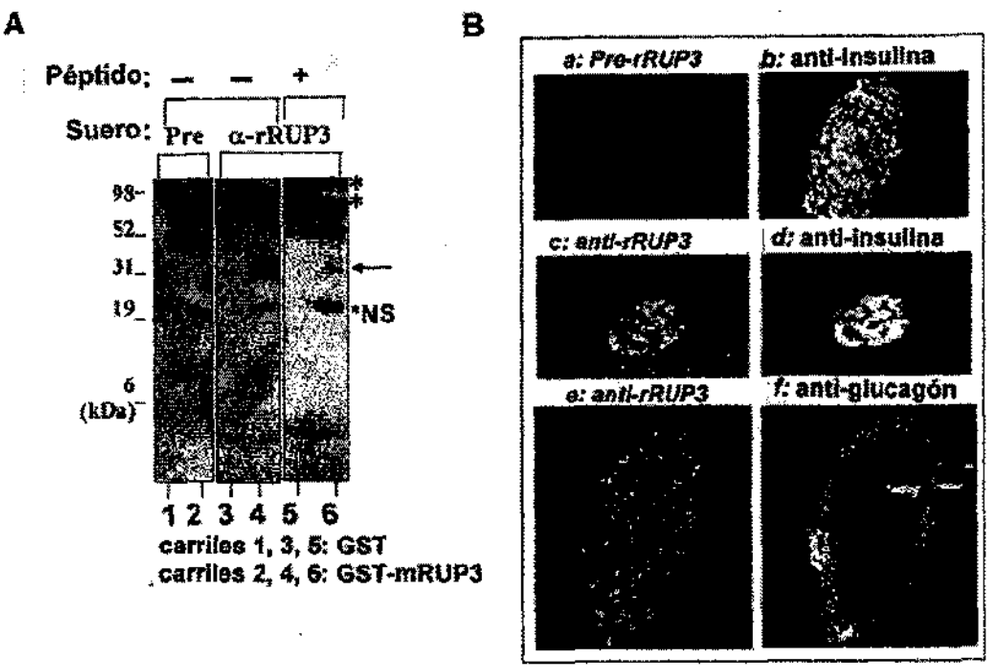


FIGURA 2

312

5

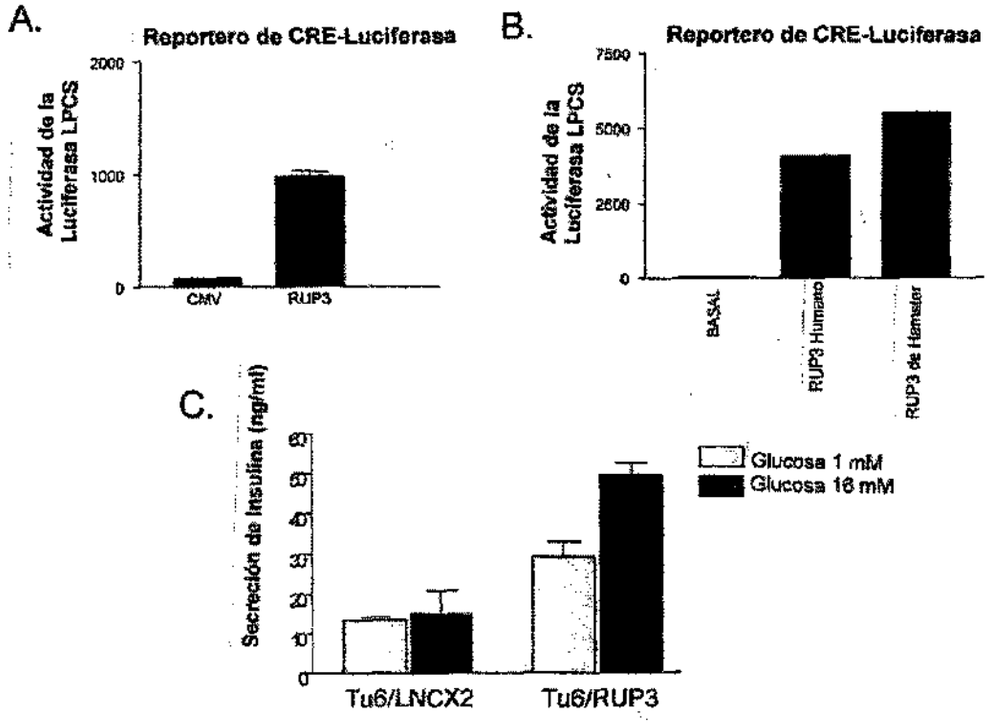

A.
Reportero de CRE-Luciferasa
Actividad de la Luciferasa LPCS
2000
1000
0
CMV
RUP3
B.
Reportero de CRE-Luciferasa
Actividad de la Luciferasa LPCS
7500
5000
2500
0
BASAL
RUP3 Humano
RUP3 de Hamster
C.
Secreción de insulina (ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
Glucosa 1 mM
Glucosa 16 mM
Tu6/LNCX2
Tu6/RUP3

FIGURA 3

312



FIGURA 4

5

314

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

TRASPASO

Legalización del traspaso del invento "DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO", documento escrito en inglés. (De los inventores R. Jones, J. Lehmann, A. S-T Wong, D. Hurst y Y-J Shin a **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**)

(firmas: ilegibles)

Certificados NOTARIALES y Apostilla de la SECRETARÍA DE ESTADO DE MASSACHUSETTS (**ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**), documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN

Certificado Verificado y Autenticado
en la Mancomunidad de Massachusetts
el día 20 de junio de 2007
(firma: ilegible)
Jessica Grover
Notaria Pública

Certificado Verificado y Autenticado
en el condado de San Diego
los días 21 y 31 de mayo y 4, 5, 6, 14 de junio de 2007
(firma: ilegible)
Lori A. Linderman
Notaria Pública
(firma: ilegible)
Tyler Booth
Notario Público
(firma: ilegible)

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 13 días del mes de julio de 2007.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

--0--

La Mancomunidad de Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

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*: Jessica Grover

3. *actuando en su condición de*: Notaria Pública

4. *está provisto con el sello/estampilla*: el Estado de Massachussets

   cuyo nombramiento vence el: 4 de junio de 2010

Certificado

5. *en*: Boston, Massachusetts 6. *el*: 21 de junio de 2007

7. *por*: el Secretario de la Mancomunidad

8. *No.*: 1237135

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

9. Sello/Estampilla: Gran Sello (redondo oficial) de la Mancomunidad de Massachusetts (con escudo)

10. firma: (firma mecánica) *William Francis Galvin*

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad

preparado por EBurgos

- - 0 - -

Para uso en Colombia

Este 20º día de junio de 2007, yo certifico que el documento anexo es una copia auténtica, exacta, completa e inalterada hecha por mí de un traspaso de los inventos y adelantos que son objeto de una solicitud PCT titulada DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO, radicada el 9 de enero de 2006 y Número Serial PCT asignado PCT/US2006/000567 otorgado por Robert M. Jones, Juerg Lehmann, Amy Siu-Ting Wong, David Hurst y Young-Jun Shin a Arena Pharmaceuticals, Inc.

(fdo.) ilegible

Jessica Grover, Notaria Pública

Mi Nombramiento vence el 4 de junio de 2010

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

316

{sello}

Sello rectangular: (Escudo) . JESSICA GROVER

Notaria Pública

MANCOMUNIDAD DE MASSACHUSETTS

Mi Nombramiento Vence el 4 de junio de 2010

- - 0 - -

TRASPASO

A cambio de una contraprestación de valor cierto, nosotros, ROBERT M. JONES de 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130; JUERG LEHMANN de 9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129; AMY SIU-TING WONG de 12956 Cree Drive, Poway, CA 92064; DAVID HURST de 8082 Rancho Fanita Drive, Santee, California 92071; YOUNG-JUN SHIN de 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; por este medio traspasan a: Arena Pharmaceuticals, Inc., una sociedad anónima de Delaware que tiene su domicilio comercial en: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121; y sus sucesores y cesionarios (colectivamente llamados de aquí en adelante "la Cesionaria"), el derecho, título e interés íntegros en todo el mundo sobre los inventos y adelantos que son objeto de una solicitud PCT titulada DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO, radicada el 9 de enero de 2006 y Número Serial PCT asignado PCT/US2006/000567, así como las solicitudes relacionadas en el "Anexo A"

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

318

adjunto, y este traspaso incluyendo dicha solicitud, cualesquiera y todas las patentes norteamericanas y extranjeras, modelos de utilidad y registros de diseño otorgados para cualquiera de dichas invenciones o adelantos, y el derecho de exigir prioridad con base en la fecha de radicación de dicha solicitud conforme a todos los tratados; y nosotros confirmamos por este medio nuestra autorización previa del Cesionario, desde el 9 de enero de 2006, para solicitar en todos los países en nuestros nombres o en su propio nombre las patentes, modelos de utilidad, diseños de registro y derechos similares de exclusión y los certificados de inventores para dichos inventos y adelantos; y nosotros acordamos para nosotros mismos y nuestros respectivos herederos, representantes legales y cesionarios, otorgar sin contrapartida adicional tales actos legales y firmar tales solicitudes, traspasos, Declaraciones Preliminares adicionales y demás documentos legales que el Cesionario pueda requerir razonablemente para ejecutar plenamente este traspaso.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, CA, este 4º día de junio de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

ROBERT M. JONES

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

El 4 de junio de 2007 ante mí, Lori A. Linderman, Notaria Pública, compareció personalmente ROBERT M. JONES, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgaron el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible — Sello oficial: LORI A. LINDERMAN

Notaria Pública — Nombramiento # 1539809

Notaria Pública – California

Condado de San Diego

Mi Nombramiento Vence Dic. 31, 2008

- - 0 - -

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, CA, este 5º día de junio de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

JUERG LEHMANN

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

El 5 de junio de 2007 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente JUERG LEHMANN, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgó el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible — Sello oficial: TYLER BOOTH

Notario Público — Nombramiento # 1740968

Notario Público – California

Condado de San Diego

Mi Nombramiento Vence Abr. 22, 2011

- - 0 - -

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, CA, este 31 día de mayo de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

AMY SIU-TING WONG

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

El 31 de mayo de 2007 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente AMY SIU-TING WONG, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que ella otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgó el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible — Sello oficial: TYLER BOOTH

Notario Público — Nombramiento # 1740968

Notario Público – California

Condado de San Diego

Mi Nombramiento Vence Abr. 22, 2011

--0--

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, California, este 21er día de mayo de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

DAVID HURST

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

El 21 de mayo de 2007 ante mí, Lori A. Linderman, Notaria Pública, compareció personalmente DAVID HURST, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgaron el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible — Sello oficial: LORI A. LINDERMAN

Notaria Pública — Nombramiento # 1539809

Notaria Pública – California

Condado de San Diego

Mi Nombramiento Vence Dic. 31, 2008

- - 0 - -

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, CA, este 6 día de junio de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

YOUNG-JUN SHIN

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

El 11 de junio de 2007 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente YOUNG-JUN SHIN, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que ella otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgó el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible

Notario Público

Sello oficial: TYLER BOOTH
Nombramiento # 1740968
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Vence Abr. 22, 2011

--0--

Arena Pharmaceuticals, Inc. reconoce por este medio el recibo de los derechos conferidos en el presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo firmo y estampo mi sello en San Diego, California, EEUU, este 14° día de junio de 2007

(fdo.) *ilegible* L.S.

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Por: David Bradfute, Ph.D., J.D.

Título: Vicepresidente & Abogado General Asistente, Propiedad Intelectual

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Estado de California)

)

Condado de San Diego)

El 14 de junio de 2007 ante mí, Lori A. Linderman, Notaria Pública, compareció personalmente David Bradfute, Vicepresidente & Abogado General Asistente, Propiedad Intelectual, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad en cuyo nombre actuó la persona, otorgaron el instrumento.

EN FE DE LO CUAL firmo y estampo mi sello oficial.

(fdo.) ilegible

Notaria Pública

Sello oficial: LORI A. LINDERMAN
Nombramiento # 1539809
Notaria Pública – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Vence Dic. 31, 2008

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Anexo A

Ref. Agente	ID País	TIPO	No. Serie	NO PUBL	TÍTULO	ARCHIVO	PUBL	Ref. Arena
20750-016FPI	EP	UTL	06733644 6	1732562	DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO	1/9/2006	12/20/2006	101 EPI PCT
20750-					DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS			

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Anexo A

Ref. Agente	ID País	TIPO	No. Serie	NO PUBL	TÍTULO	ARCHIVO	PUBL	Ref. Arena
016HK I	HK	UTL	07101889 5		CON EL MISMO	1/9/2006		101 HKI EPO
					DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS			
20750-016HN I	HN	UTL	2006-969		CON EL MISMO	1/9/2006		101HNI REG
					DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y			

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Anexo A

Ref. Agente	ID País	TIPO	No. Serie	NO PUBL	TÍTULO	ARCHIVO	PUBL	Ref. Arena
20750-016MY I	MY	UTL	PI20060027		EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO	1/4/2006		101MYI REG
20750-016WOI	WO	UTL	PCT/US2006/000567	WO/2006/083491	DERIVADOS DEL PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL MISMO	1/9/2006	8/10/2006	101 WOI

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Jessica Grover
3. *acting in the capacity of:* Notary Public
4. *bears the seal/stamp of:* the State of Massachusetts
   whose commission expires on: June 4, 2010

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts
6. *the:* 21 June, 2007
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth
8. *No.:* 1237135
9. *Seal/stamp:*

Great Seal of the Commonwealth



10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

prepared by EBurgos

For use in Colombia

On this 20th day of June, 2007, I certify that the attached document is a true, exact, complete, and unaltered copy made by me of an assignment of the inventions and improvements which are subject of a PCT application entitled SUBSTITUTED PYRIDINYL AND PYRIMIDINYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO, filed January 9, 2006 and assigned PCT Serial Number PCT/US2006/000567 executed by Robert M. Jones, Juerg Lehmann, Amy Siu-Ting Wong, David Hurst, and Young-Jun Shin to Arena Pharmaceuticals, Inc.

Jessica Grover, Notary Public
My Commission expires June 4, 2010
{seal}

JESSICA GROVER
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires June 04, 2010

ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, ROBERT M. JONES of 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130; JUERG LEHMANN of 9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129; AMY SIU-TING WONG of 12956 Cree Drive, Poway, CA 92064; DAVID HURST of 8082 Rancho Fanita Drive, Santee, California 92071; YOUNG-JUN SHIN of 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; hereby assign to: Arena Pharmaceuticals, Inc., a Delaware corporation having a place of business at: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121; and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are subject of a PCT application entitled SUBSTITUTED PYRIDINYL AND PYRIMIDINYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO, filed January 9, 2006, and assigned PCT Serial Number PCT/US2006/000567, as well as the applications listed in the attached "Appendix A", and this assignment including said application, any and all United States and foreign patents, utility models, and design registrations granted for any of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under all treaties; and we hereby confirm our prior authorization of the Assignee, as of January 9, 2006, to apply in all countries in our names or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

IN WITNESS WHEREOF, I hereto set my hand and seal at San Diego, CA,
this 04th day of JUNE, 2007

Robert M. Jones L.S.
ROBERT M. JONES

State of California)
)
County of San Diego)

On June 4, 2007 before me, Lori A. Linderman, Notary Public,
personally appeared ROBERT M. JONES,

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

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

WITNESS my hand and official seal.

Lori A. Linderman
Notary Public

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539809
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

IN WITNESS WHEREOF, I hereto set my hand and seal at San Diego, California this 5 day of June, 2007

_____ L.S.
JUERG LEHMANN

State of California)
)
County of San Diego)

On 6-5-07 before me, Tyler Booth, Notary Public,
personally appeared JUERG LEHMANN,

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

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

WITNESS my hand and official seal.

_____
Notary Public

TYLER BOOTH
Commission # 1740968
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 22, 2011

IN WITNESS WHEREOF, I hereto set my hand and seal at San Diego, California, this 21st day of May, 2007

DAVID HURST L.S.

State of California)
)
County of San Diego)

On May 21, 2007 before me, Lori A. Linderman, Notary Public personally appeared DAVID HURST,

☑ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

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

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1539809
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 31, 2008

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

Agent Req 20750-016EP1 20750-016HK 2075 016H 207 016N 20 016 Pag

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077067- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:44:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 338

339
34
33

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] 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_____

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