

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077069- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:45:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

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: **GHARBAOUI, Tawfik; FRITCH, John, R.; KRISHNAN, Ashwin, M; THROOP, Beverly, Wolgast y KATO, Naomi, S.**
Dirección: 2340 Lomica Place, Escondido, California 92029; 23622 Calistoga Place, Ramona, California 92065; 11023 Cedarcrest Way, San Diego, California 92121; 12761 Jordan Ridge Court, San Diego, California 92130 y 3379 30th Street, San Diego, California 92104.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000565

Fecha: 09/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/076243 A1

Fecha: 20/07/06

⑥

Título (54) "PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10/01/05

(31) Número de Solicitud

60/642,627

⑨

Comprobante de Pago No. 07-58,753

Fecha: 19-07-07

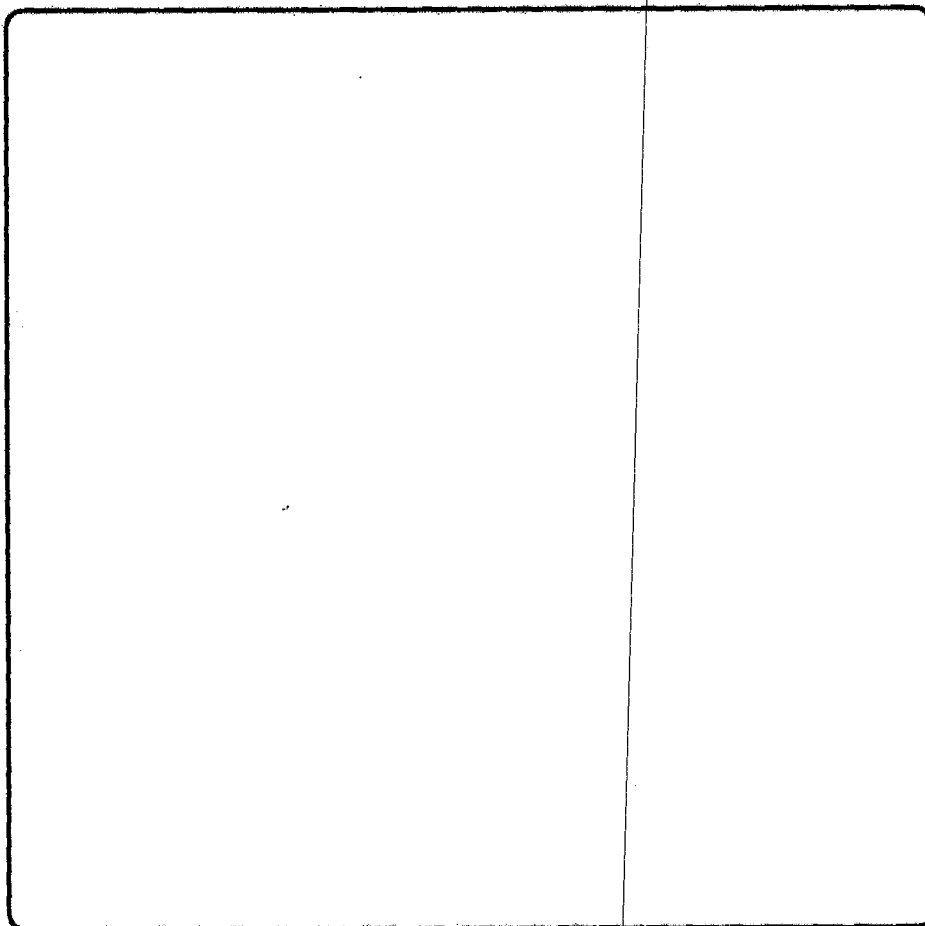
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077069- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:45:39
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,753
FECHA : JULIO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

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

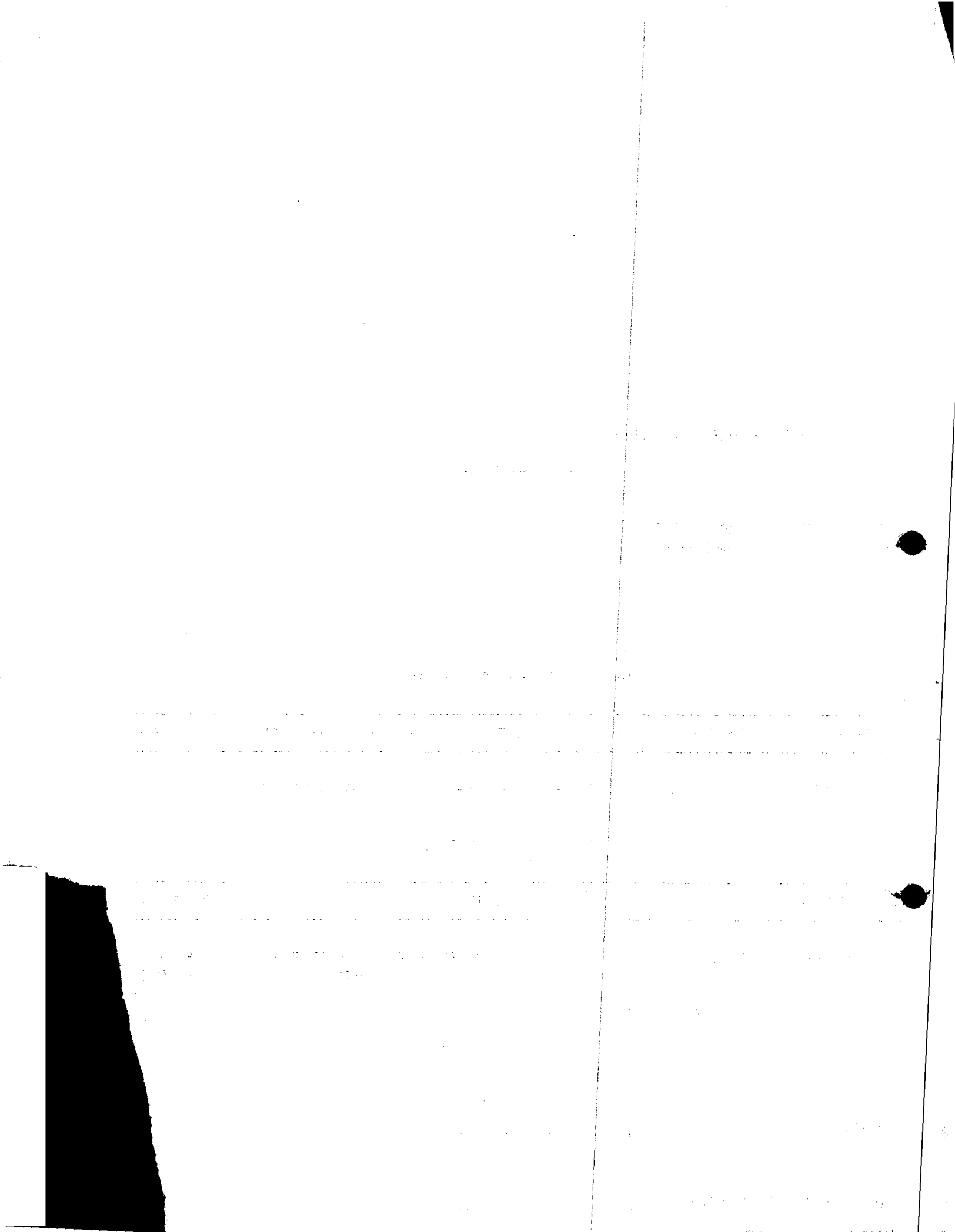
***** CONCEPTO *****

CANT.	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.



3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

22

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.

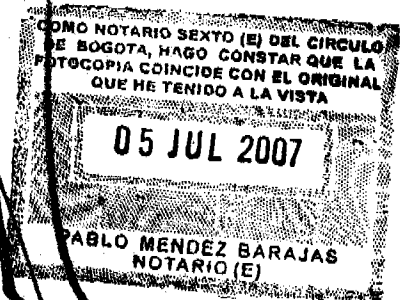
RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

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 - ☐ - ☐ 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.



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

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

SIGNATARIOS FUERA DE LOS
NOMBRADOS ninguno

-----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

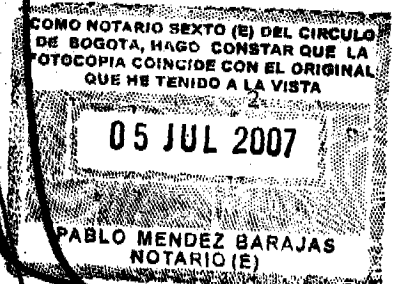
☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián/Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:



Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

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

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

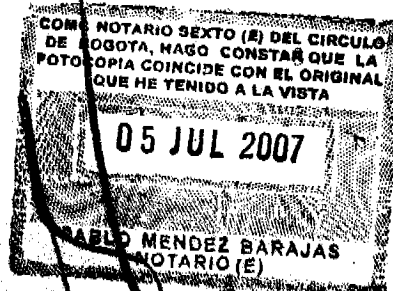
CERTIFICADO

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

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

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



6
Anita Escobar
:64000
CONFIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE LOS

2004 NOV 23 P 12:34
Jefe de Legalizaciones
SAXIAFE DE BOGOTA D.C.
Lucas

2

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
4. actuando como Secretario de Estado de Delaware
5. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
6. en Dover, Delaware
7. el día 10 de noviembre, A.D. de 2004
8. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
9. No. 0239565
10. Sello/Estampilla 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
AUTA CRENSER
HA FIRMADO APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 23 P 12:44
JEFE DE LEGALIZACIONES
DIPLOMA D.C.

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

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

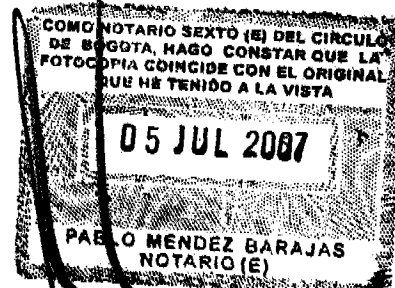
AUTENTICACION:

3468490

040811183

FECHA:

11-10-04



Q

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.

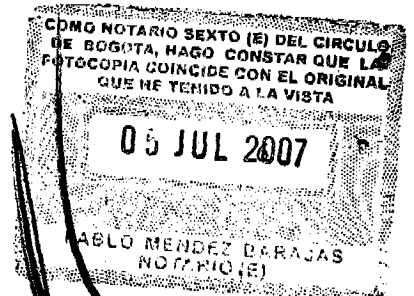
Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

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.



10

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

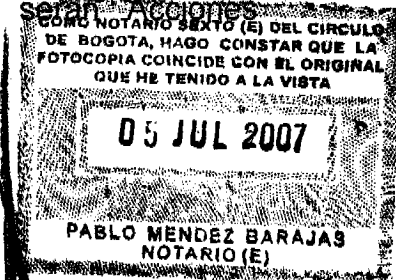
El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

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

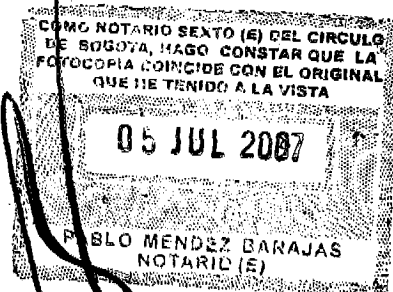


Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de \$.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de \$.0001 por acción.

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.

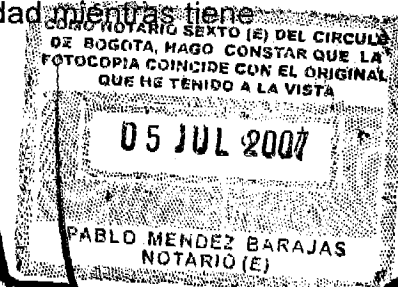
ARTICULO V.



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~~



13

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.

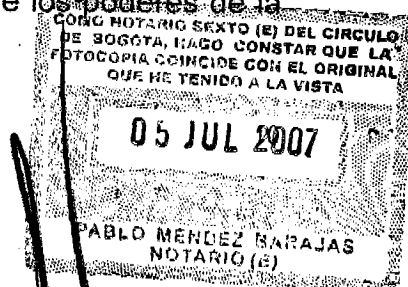
ARTICULO VI.

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



14

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.

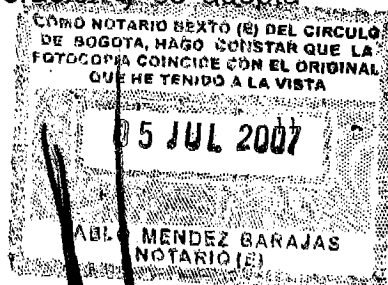
B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces 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



15

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)

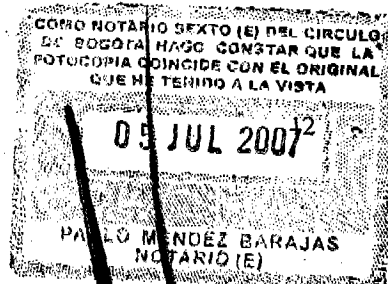
Nombre: Jack Lief

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
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



10

Los abajo firmados,

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

The undersigned,

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

domiciled at

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

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 8o., 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.

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 Bogota,
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.

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

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.

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.

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.

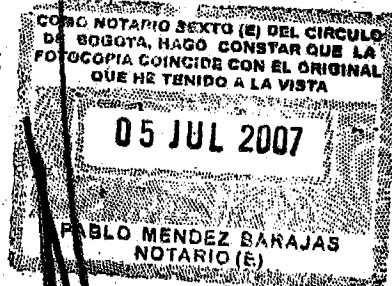
Given and signed this

SE U. S.

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Dado y firmado

819104



16

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

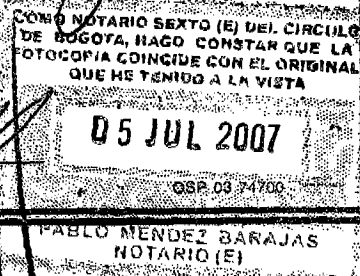
10. Signature



KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

[Signature]



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 periodo 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.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 200 ,
personally
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
of

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of , United States
of America, domiciled at the City of
County of , State of

United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of , United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of

, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

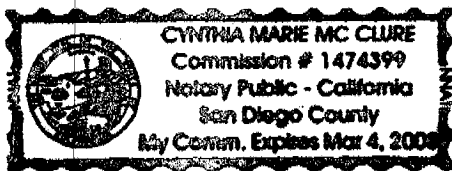
State of CALIFORNIA

County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 before me, Cynthia Marie McClure Notary Public,
DATE 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 ac-
knowledgeed 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

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

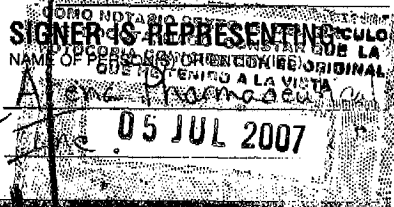
SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none

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: _____



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

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

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

Certified

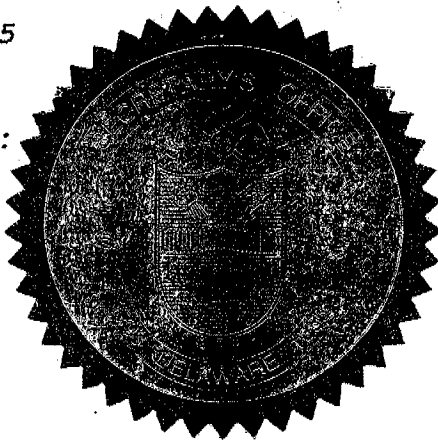
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0239565

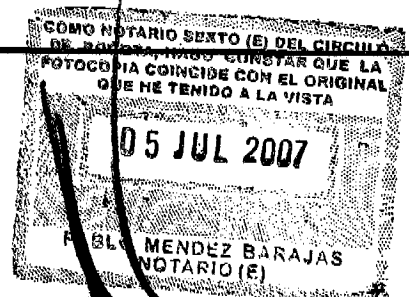
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

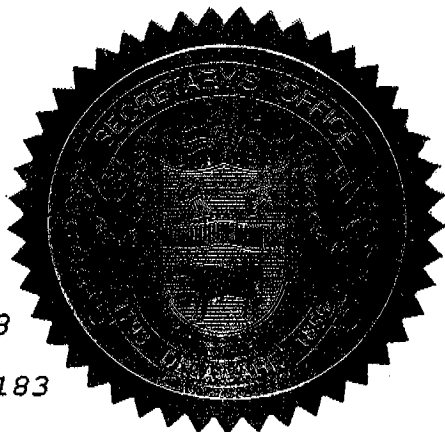


Delaware

PAGE 1

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.



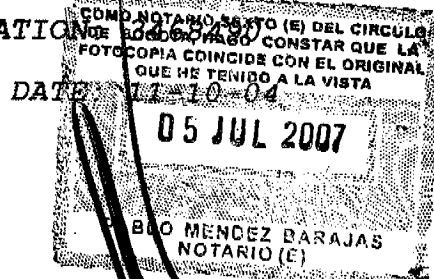
2742268

040811183

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION



DATE 11-10-04

05 JUL 2007

BIO MENCEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

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.

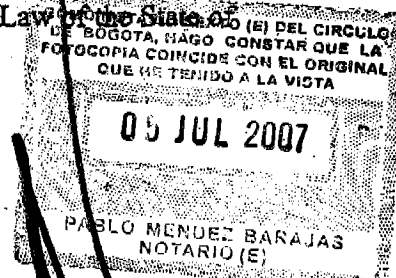
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

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 Delaware.



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.

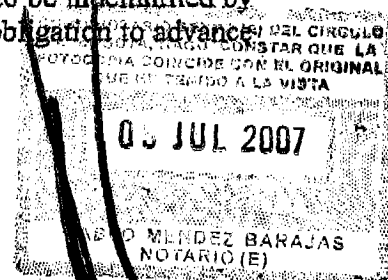
B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

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



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.

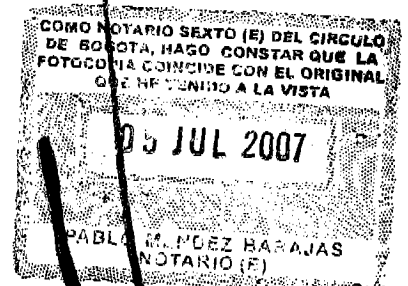
A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or 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.



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.

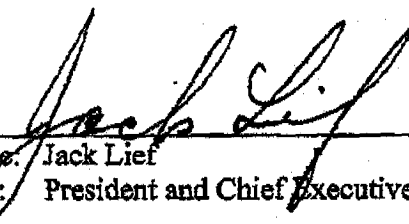
ARTICLE VIII.

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.

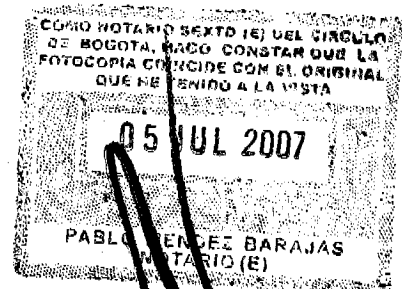
IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: 

Name: Jack Lief

Title: President and Chief Executive Officer



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-07-07	
(51) Clasificación Internacional : C07D 401/12			
(71) Solicitante(s) ARENA PHARMACEUTICALS, INC.			
(72) Inventor(es) GHARBAOUI, Tawfik; FRITCH, John, R.; KRISHNAN, Ashwin, M; THROOP, Beverly, Wolgast y KATO, Naomi, S.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/642,627	10-01-05	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-08-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20-07-06	
Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-06		N° publicación: WO 2006/076243 A1	
No. De solicitud PCT/US2006/000565			
(54) Título : "PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO COMPUESTOS RELACIONADOS"			



PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2007/07/27 AAAA MM DD 16:45:39	Recorrido:
Propiedad industrial		
Tipo de Radicación:	Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicator:	Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	07 077069	26	6
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: hoja de acordeon hacia abajo.

27

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 AREN95.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/000565	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 5 hojas.

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

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

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

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de 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 Casilla No. 1.

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

6. Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

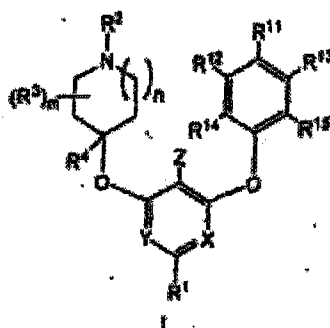
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

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

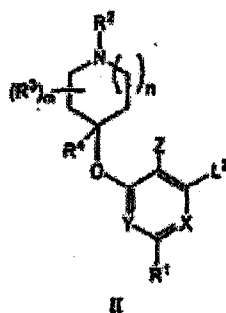
Casilla IV TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La invención revela:

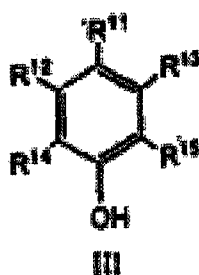
Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



donde dicho proceso comprende reaccionar un compuesto de Fórmula II:



donde L² es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula III:



en presencia de una base y una sal, formando así el compuesto de Fórmula I.
Los sustituyentes y variables se definen en las reivindicaciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000565

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV. C07D401/12 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 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, WPI Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 de Agosto de 2004 (2004-08-05) El documento completo	1-45
X	WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 de Noviembre de 2004 (2004-11-18) página 22, intermediario 2 página 24, intermediario 9 página 15, intermediario 13	37-45
X	WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 de Marzo de 2003 (2003-03-06) página 26, preparación del último intermediario en la tabla	37-45
X	WO 02/085892 A (WYETH) 31 de Octubre de 2002 (2002-10-31) ejemplo 10	37-45
☒ 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 22 de Mayo de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 02/06/2006
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Cortés, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000565

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	GB 1 495 665 A (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 de Diciembre de 1977 (1977-12-21) ejemplo 10 -----	37-45
P, X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 de Enero de 2005 (2005-01-27) Páginas 115 y 116, esquemas 3 y 4 Página 80 – página 116; tabla C; compuestos C1-C200, C205-C242 Página 188 – página 217; ejemplos 11, 11.1-11.95 página 192, ejemplo 11, paso 4 página 195, ejemplo 11.19, paso 1 -----	1-45

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000565

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004065380	A	05-08-2004	AU	2004205642 A1	05-08-2004
			BR	0406761 A	20-12-2005
			CA	2512899 A1	05-08-2004
			EP	1599468 A1	30-11-2005
			HR	20050696 A2	31-12-2005
			MA	27707 A1	02-01-2006
WO 2004099144	A	18-11-2004	EP	1625114 A1	15-02-2006
WO 03018556	A	06-03-2003	EP	1412330 A1	28-04-2004
			JP	2005503394 T	03-02-2005
			US	2004176411 A1	09-09-2004
WO 02085892	A	31-10-2002	BR	0209056 A	10-08-2004
			CA	2444095 A1	31-10-2002
			CN	1518547 A	04-08-2004
			EP	1385842 A1	04-02-2004
			HU	0303958 A2	28-04-2004
			JP	2004526787 T	02-09-2004
			MX	PA03009476 A	12-02-2004
			NO	20034648 A	20-11-2003
			PL	367297 A1	21-02-2005
			ZA	200309004 A	21-02-2005
GB 1495665	A	21-12-1977	BE	824885 A1	28-07-1975
			DE	2503136 A1	31-07-1975
			FR	2258841 A1	22-08-1975
			LU	71739 A1	24-06-1975
			NL	7500613 A	31-07-1975
WO 2005007647	A	27-01-2005	AU	2004257261 A1	27-01-2005
			EP	1644357 A1	12-04-2006
			MA	27909 A1	02-05-2006

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AREN95.W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/000565	International filing date (day/month/year) 09/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 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 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ 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. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

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

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**PROCESSES FOR PREPARING
 4-(PHENOXY-5-METHYL-PYRIMIDIN-4-YLOXY) PIPERIDINE-1-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES
 AND RELATED COMPOUNDS**

5. With regard to the **abstract**,

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

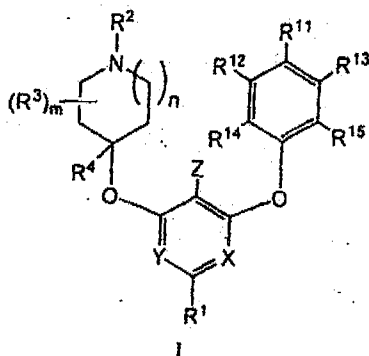
6. With regard to the **drawings**,

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

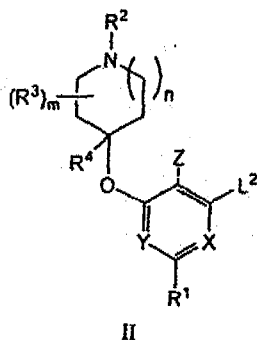
Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention discloses:

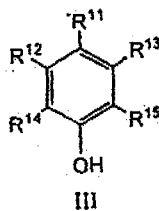
A process for preparing a compound of Formula I:



wherein said process comprises reacting a compound of Formula II:



wherein L² is a leaving group, with compound of Formula III:



in the presence of a base and a salt, thereby forming the compound of Formula I.

The substituents and variables are defined in the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/000565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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.
A	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 August 2004 (2004-08-05) the whole document	1-45
X	WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 November 2004 (2004-11-18) page 22, intermediate 2 page 24, intermediate 9 page 15, intermediate 13	37-45
X	WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 March 2003 (2003-03-06) page 26, preparation of last intermediate in table	37-45
X	WO 02/085892 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31) example 10	37-45
-/-		

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

22 May 2006

Date of mailing of the international search report

02/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/000565

35

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 495 665 A (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 December 1977 (1977-12-21) example 10	37-45
P,X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 January 2005 (2005-01-27) pages 115 and 116, schemes 3 and 4 page 80 - page 116; table C; compounds C1-C200, C205-C242 page 188 - page 217; examples 11,11.1-11.95 page 192, example 11, step 4 page 195, example 11.19, step 1	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/000565

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004065380	A	05-08-2004	AU 2004205642 A1	05-08-2004
			BR 0406761 A	20-12-2005
			CA 2512899 A1	05-08-2004
			EP 1599468 A1	30-11-2005
			HR 20050696 A2	31-12-2005
			MA 27707 A1	02-01-2006
WO 2004099144	A	18-11-2004	EP 1625114 A1	15-02-2006
WO 03018556	A	06-03-2003	EP 1412330 A1	28-04-2004
			JP 2005503394 T	03-02-2005
			US 2004176411 A1	09-09-2004
WO 02085892	A	31-10-2002	BR 0209056 A	10-08-2004
			CA 2444095 A1	31-10-2002
			CN 1518547 A	04-08-2004
			EP 1385842 A1	04-02-2004
			HU 0303958 A2	28-04-2004
			JP 2004526787 T	02-09-2004
			MX PA03009476 A	12-02-2004
			NO 20034648 A	20-11-2003
			PL 367297 A1	21-02-2005
			ZA 200309004 A	21-02-2005
GB 1495665	A	21-12-1977	BE 824885 A1	28-07-1975
			DE 2503136 A1	31-07-1975
			FR 2258841 A1	22-08-1975
			LU 71739 A1	24-06-1975
			NL 7500613 A	31-07-1975
WO 2005007647	A	27-01-2005	AU 2004257261 A1	27-01-2005
			EP 1644357 A1	12-04-2006
			MA 27909 A1	02-05-2006

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

20 de Julio de 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/076243 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
G07D 401/12 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2006/000565

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

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/642,627

10 de Enero de 2005 (10.01.2005)

US

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) GHARBAOUI, Tawfik [MA/US]; 2350 Lomica Place, Escondido, California 92029 (US). FRITCH, John, R. [US/US]; 23622 Calistoga Place, Ramona, California 92065 (US). KRISHNAN, Ashwin, M [US/US]; 11023 Cedarcrest Way, San Diego, California 92121 (US). THROOP, Beverly, Wolgast [US/US]; 12761 Jordan Ridge Court, San Diego, California 92130 (US). KATO, Naomi, S [US/US]; 3379 30th Street, San Diego, California 92104 (US).

(74) Agente: STRAHER, Michael P. et al; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

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

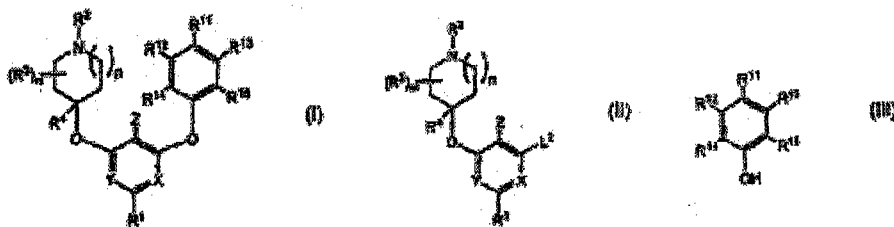
(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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

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: PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS



(57) Resumen: La invención divulga: Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I); donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II); donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y una sal, formando de ese modo el compuesto de fórmula (I). Los sustituyentes y variables se definen en las reivindicaciones.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/076243 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000565

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/642,627 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): GHARBAOUI,
Tawfik [MA/US]; 2350 Lomica Place, Escondido, Cali-
fornia 92029 (US). FRITCH, John, R [US/US]; 23622
Calistoga Place, Ramona, California 92065 (US). KR-
ISHNAN, Ashwin, M [US/US]; 11023 Cedarcrest Way,
San Diego, California 92121 (US). THROOP, Beverly,
Wolgast [US/US]; 12761 Jordan Ridge Court, San Diego,
California 92130 (US). KATO, Naomi, S [US/US]; 3379
30th Street, San Diego, California 92104 (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.

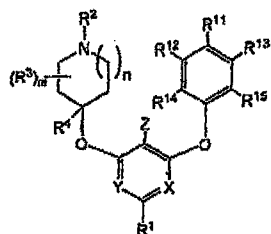
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

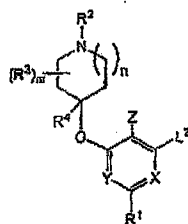
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

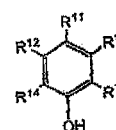
(54) Title: PROCESSES FOR PREPARING 4-(PHENOXY-5-METHYL-PYRIMIDIN-4-YLOXY)PIPERIDINE-1-CAR-
BOXYLIC ACID DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention discloses: A process for preparing a compound of Formula (I); wherein said process comprises react-
ing a compound of Formula (II); wherein L² is a leaving group, with compound of Formula (III) in the presence of a base and a salt,
thereby forming the compound of Formula (I). The substituents and variables are defined in the claims.

WO 2006/076243 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

Ver forma PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de envío por correo
(día/mes/año) 25 de Abril de 2005

Registro de referencia del solicitante
o agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
09.01.2006

Fecha de prioridad
(día/mes/año)
10.01.2005

PCT/US2006/000565

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D401/12

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

2. ACCIONES FUTURAS

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

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

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

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

Nombre y dirección de correo de la ISA
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Fecha de Terminación
de esta opinión
Ver forma PCT/ISA/210

Funcionario Autorizado

Cortés J
Teléfono No. +49 89 2399-8206

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2006/000565

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

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

☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la 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:

41

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000565

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración
- Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-36
No: Reivindicaciones 37-45
- Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones 1-36
No: Reivindicaciones 37-45
- Aplicabilidad Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-45
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)
- y/o
2. Revelaciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)
- ver forma 210

42

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se han citado los siguientes documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 de agosto de 2004 (2004-08-05)
- D2: WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 de noviembre de 2004 (2004-11-18)
- D3: WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 de marzo de 2003 (2003-03-06)
- D4: WO 02/085892 A (WYETH) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31)
- D5: GB-A-1 495 665 (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 de diciembre de 1977 (1977-12-21)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

El proceso de la reivindicación 37 ha sido revelado en D2 a D5. Por lo tanto, las reivindicaciones 37-45 no son novedosas.

Los procesos de la reivindicaciones 1 y 37 no ha sido revelados en D1. Difieren de los procesos en D1 en los productos finales de la fórmula I y II.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

El problema de la reivindicación 1 fue la provisión de un nuevo proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I).

D1 revela compuestos que están relacionados estructuralmente con los presentes compuestos de fórmula (I). D1 podría considerarse como la técnica anterior más cercana de la reivindicación 1.

45

Los compuestos de fórmula (I) no están revelados en D1. Un proceso para su preparación tampoco se revela o sugiere en D1.

D2 a D5 revelan los presentes compuestos de fórmula (II) así como el presente proceso de la reivindicación 37 para su preparación.

Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 37 a 45 no se basa en un paso inventivo.

Re Ítem VI

Ciertos documentos citados

D6: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 de enero de 2005 (2005-01-27)

La presente opinión se basa en el supuesto de que todas las reivindicaciones disfrutan derechos de prioridad desde la fecha de presentación del documento de prioridad. Si después aparece que esto no es correcto, el documento D6 citado en el reporte de búsqueda internacional podría ser relevante para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios expresados en el Artículo 33(1) PCT.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/000565

International filing date (day/month/year)
09.01.2006

Priority date (day/month/year)
10.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12

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 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") 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 notified the International Bureau under Rule 56.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 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:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cortés, J

Telephone No. +49 89 2399-8206



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/000565

45

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/US2006/000565

46

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	37-45
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	37-45
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-45
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

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

International application No.

PCT/US2006/000565

17

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 August 2004 (2004-08-05)

D2: WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 November 2004 (2004-11-18)

D3: WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 March 2003 (2003-03-06)

D4: WO 02/085892 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31)

D5: GB-A-1 495 665 (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 December 1977 (1977-12-21)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The process of claims 37 has been disclosed in D2 to D5. The claims 37-45 are therefore not novel.

The processes of claims 1 and 37 have not been disclosed in D1. They differ from the processes in D1 in the final products of formula I and II.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The problem of claim 1 was the provision of a new process for the preparation of compounds of formula (I).

D1 discloses compounds which are structurally related to the present compounds of formula (I). D1 could be regarded as the closest prior art for claim 1.

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

International application No.

PCT/US2006/000565

The compounds of formula (I) are not disclosed in D1. A process for its preparation is also neither disclosed nor suggested by D1.

D2 to D5 disclose the present compounds of formula (II) as well as the present process of claim 37 for their preparation.

The matter of claims 37 to 45 is therefore not based on an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

D6: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 January 2005 (2005-01-27)

The present opinion is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the document D6 cited in the international search report could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

42

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 AREN95.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000565	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. C07D401/12																										
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 transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 01.09.2006	Fecha de terminación de este reporte 29.11.2006																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Cortés, José Teléfono No. +49 89 2399-																									

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/US2006/000565

40

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
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

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

Descripción, Páginas

1-29 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-45 como se presentaron originalmente

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

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

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

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

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

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

51

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-36 No: Reivindicaciones 37-45
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-36 No: Reivindicaciones 37-45
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-45 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se han citado los siguientes documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 de agosto de 2004 (2004-08-05)
- D2: WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 de noviembre de 2004 (2004-11-18)
- D3: WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 de marzo de 2003 (2003-03-06)
- D4: WO 02/085892 A (WYETH) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31)
- D5: GB-A-1 495 665 (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 de diciembre de 1977 (1977-12-21)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

El proceso de la reivindicación 37 ha sido revelado en D2 a D5. Por lo tanto, las reivindicaciones 37-45 no son novedosas.

Los procesos de la reivindicaciones 1 y 37 no ha sido revelados en D1. Difieren de los procesos en D1 en los productos finales de la fórmula I y II.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

El problema de la reivindicación 1 fue la provisión de un nuevo proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I).

D1 revela compuestos que están relacionados estructuralmente con los presentes compuestos de fórmula (I). D1 podría considerarse como la técnica anterior más cercana de la reivindicación 1.

53

Los compuestos de fórmula (I) no están revelados en D1. Un proceso para su preparación tampoco se revela o sugiere en D1.

D2 a D5 revelan los presentes compuestos de fórmula (II) así como el presente proceso de la reivindicación 37 para su preparación.

Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 37 a 45 no se basa en un paso inventivo.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

D6: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 de enero de 2005 (2005-01-27)

La presente opinión se basa en el supuesto de que todas las reivindicaciones disfrutan derechos de prioridad desde la fecha de presentación del documento de prioridad. Si después aparece que esto no es correcto, el documento D6 citado en el reporte de búsqueda internacional podría ser relevante para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios expresados en el Artículo 33(1) PCT.

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 AREN95.WO1		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/US2006/000565		International filing date (day/month/year) 09.01.2006		Priority date (day/month/year) 10.01.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/12				
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 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 01.09.2006		Date of completion of this report 29.11.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Cortés, José Telephone No. +49 89 2399-		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/000565

25

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

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-45 as originally filed

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

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

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

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

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/000565

36

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	1-36
	No: Claims	37-45
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	37-45
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-45
	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

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

International application No.

PCT/US2006/000565

51

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1: WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 5 August 2004 (2004-08-05)
- D2: WO 2004/099144 A (ASTRAZENECA) 18 November 2004 (2004-11-18)
- D3: WO 03/018556 A (ASTRAZENECA) 6 March 2003 (2003-03-06)
- D4: WO 02/085892 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31)
- D5: GB-A-1 495 665 (PROD CHIMI UGINE KUHLMANN) 21 December 1977 (1977-12-21)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The process of claims 37 has been disclosed in D2 to D5. The claims 37-45 are therefore not novel.

The processes of claims 1 and 37 have not been disclosed in D1. They differ from the processes in D1 in the final products of formula I and II.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The problem of claim 1 was the provision of a new process for the preparation of compounds of formula (I).

D1 discloses compounds which are structurally related to the present compounds of formula (I). D1 could be regarded as the closest prior art for claim 1.

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

International application No.

PCT/US2006/000565

500

- The compounds of formula (I) are not disclosed in D1. A process for its preparation is also neither disclosed nor suggested by D1.

D2 to D5 disclose the present compounds of formula (II) as well as the present process of claim 37 for their preparation.

The matter of claims 37 to 45 is therefore not based on an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

D6: WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC) 27 January 2005 (2005-01-27)

The present opinion is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the document D6 cited in the international search report could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

**PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-
PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención divulga: Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I); donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II); donde L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y una sal, formando de ese modo el compuesto de fórmula (I). Los sustituyentes y variables se definen en las reivindicaciones.

10

15

20

25

30

35

**PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-
PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS**

CAMPO DE LA INVENCION

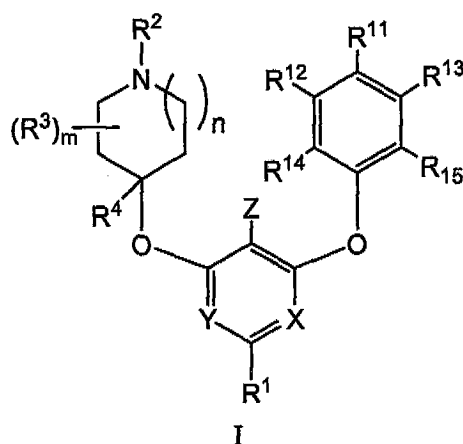
La presente invención se refiere a procesos para preparar éteres aromáticos que son moduladores del metabolismo de la glucosa y por consiguiente útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La modulación de los receptores acoplados a proteínas G ha sido bien estudiada para el control de diversos trastornos metabólicos. Se ha demostrado que los moduladores de molécula pequeña del receptor RUP3, un receptor acoplado a proteínas G descrito, por ejemplo, en GenBank (consulte, p. ej., números de entrada XM_066873 y AY288416), son útiles para tratar o prevenir ciertos trastornos metabólicos. En particular, se demostró que los éteres aromáticos y los compuestos similares, que se describen en U.S. N° de serie 10/888,747, son moduladores eficaces del receptor RUP3 y son útiles en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con el metabolismo como la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la dislipidemia o el síndrome X. Los éteres aromáticos también son útiles para el control del aumento de peso, el control del consumo de alimentos, y la inducción de saciedad en los mamíferos. La naturaleza prometedora de estos moduladores de RUP3 para tratar o prevenir algunas de las enfermedades comunes pone de manifiesto la necesidad de procesos más eficaces para la elaboración de estos compuestos. Los procesos descritos aquí apuntan a esto y a otras necesidades actuales.

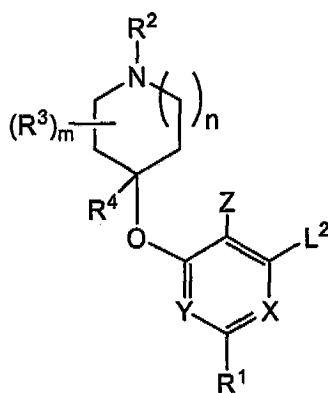
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula I:



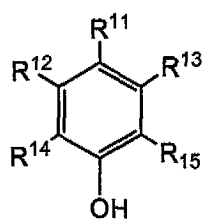
donde los miembros constituyentes se definen aquí, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

61



II

con un compuesto de fórmula III:

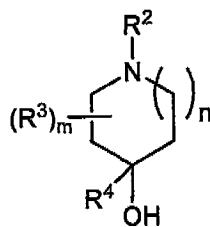


III

en presencia de una base, formando de ese modo el compuesto de fórmula I.

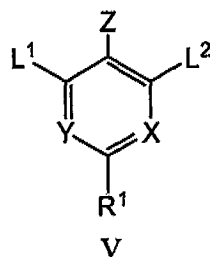
La presente invención también proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula II mediante:

- a) la combinación de un compuesto de fórmula IV:



IV

con un compuesto de fórmula V:



V

para formar una mezcla; y

- b) la adición de una base a la mezcla, formando de ese modo el compuesto de fórmula II.

La presente invención proporciona además muestras industriales del compuesto de fórmula I o II preparadas de acuerdo con los procesos descritos aquí.

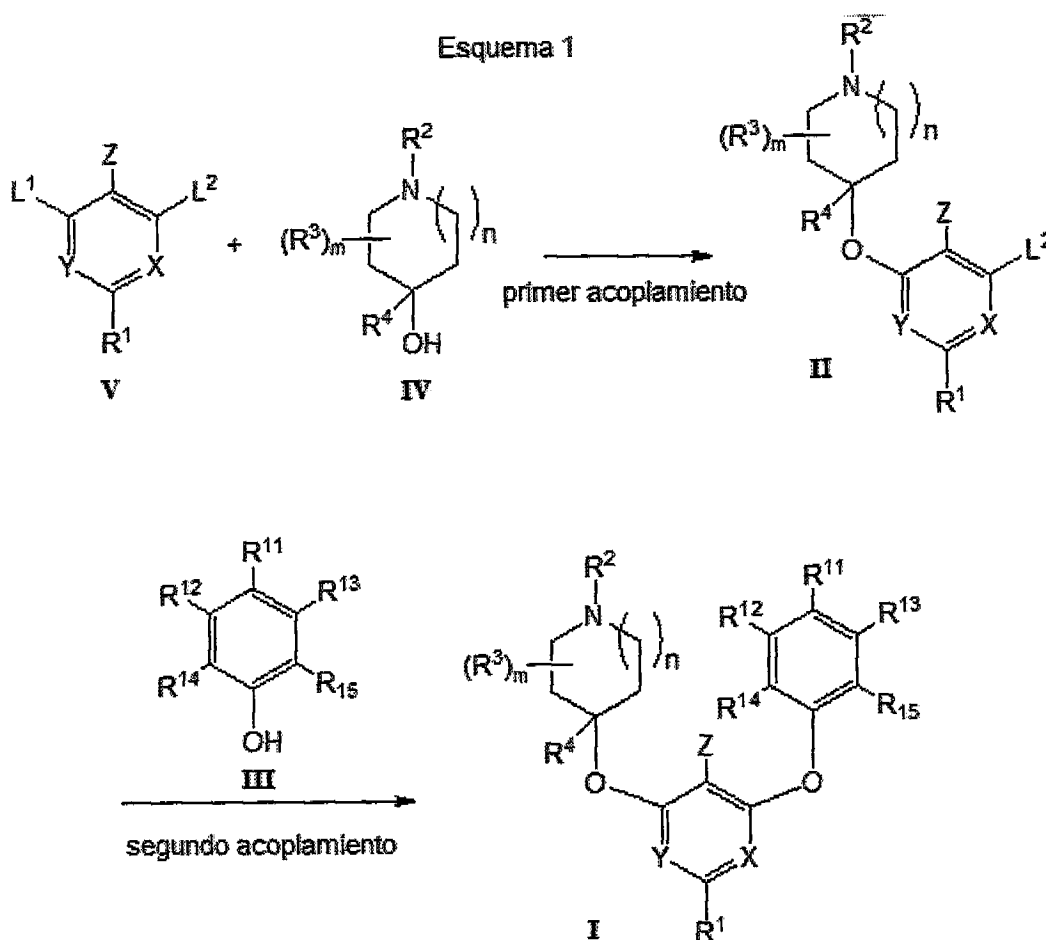
62

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención apunta a procesos y productos intermedios para la preparación de éteres aromáticos que son útiles como moduladores de RUP3 para el tratamiento de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad.

En el Esquema I siguiente se muestran ejemplos de los procesos y los productos intermedios de la presente invención, donde los miembros constituyentes de las fórmulas ilustradas allí se definen a continuación.

Esquema 1



La presente invención proporciona procesos, como los ejemplificados en el esquema I, que involucran a los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV y V, o sus sales, donde:

L¹ es un grupo saliente;

L² es un grupo saliente

X es N o CR⁷;

Y es N o CR⁸;

Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄

63

dialquilamino, carbamimidoilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-8} diacilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{2-6} dialquilsulfonilamino, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilcarboxamida, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxicarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro o tetrazolilo; donde dicho C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltiureilo, amino, C_{1-2} alquilamino, C_{2-4} dialquilamino, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R^1 es H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltiureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio o hidroxilo;

R^2 es $-R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}C(O)-R^{22}$, $-C(O)CR^{23}R^{24}-R^{22}$, $-C(O)-R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}C(O)NR^{25}-R^{22}$, $-NR^{25}C(O)CR^{23}R^{24}-R^{22}$, $-C(O)NR^{23}-R^{22}$, $-NR^{23}C(O)-R^{22}$, $-C(O)O-R^{22}$, $-OC(O)-R^{22}$, $-C(S)-R^{22}$, $-C(S)NR^{23}-R^{22}$, $-NR^{23}C(S)-R^{22}$, $-C(S)O-R^{22}$, $-OC(S)-R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-R^{22}$ o $-S(O)_2-R^{22}$;

R^3 es C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo o halógeno;

R^4 es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, donde dicho C_{1-8} alquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo o heteroarilo;

R_7 y R_8 son cada uno, independientemente, H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltiureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio o hidroxilo;

R^{11} es C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltiureilo, C_{1-4} alquiltiureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-oxi, heterocicloalquilsulfonilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico o tiol; y donde dicho C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8}

64

alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, C₂₋₆ dialquilamino, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquiloxi, C₂₋₆ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, donde dicho C₁₋₇ alquilo y C₁₋₄ alquilcarboxamida están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄ alcoxi e hidroxilo;

R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, independientemente, H, C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo o nitro;

R²² es H, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltiureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltiureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico donde dicho C₁₋₇ alquilo, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltiureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltiureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R²³, R²⁴ y R²⁵ son cada uno, independientemente, H o C₁₋₈ alquilo;

n es 0 ó 1; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, por claridad, descritas en el

65

contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, por brevedad, descritas en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (p. ej., n, m, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, X, Y, Z, etc.) contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas aquí [p. ej., I, II, III, etc.] y los pasos de los procesos divulgados aquí están específicamente abarcados por la presente invención igual que si se divulgaran explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que dan lugar a compuestos estables (es decir, compuestos que pueden ser aislados y caracterizados y que se puede probar si tienen actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de los pasos de los procesos, también están específicamente abarcadas por la presente invención igual que si cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos y pasos de los procesos fueran explícitamente divulgados aquí.

En algunas realizaciones, L¹ es halo.

En algunas realizaciones, L¹ es Cl.

En algunas realizaciones, L² es halo.

En algunas realizaciones, L² es Cl.

En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, Y es N.

En algunas realizaciones, tanto X como Y son N.

En algunas realizaciones, Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquiltureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbamimidoilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₈ diacilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₂₋₆ dialquilsulfonilamino, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilcarboxamida, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxycarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro o tetrazolilo.

En algunas realizaciones, Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquino, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno, hidroxilo o nitro.

En algunas realizaciones, Z es C₁₋₈ alquilo.

En algunas realizaciones, Z es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, Z es metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es H.

66

En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)O-R^{22}$.

En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo.

En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es metilo, etilo o prop-1-ilo o prop-2-ilo.

5 En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^4 es H.

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, m es 0.

10 En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquiltiureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterociclilo, heterocicloalquil-oxi, heterocicloalquilsulfonilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico o tiol.

15 En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo o C_{1-4} alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-4} alquilsulfinilo o C_{1-4} alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-4} alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es metilsulfonilo o etilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es metilsulfonilo.

25 En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquinilo, ciano, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo o nitro.

En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, ciano, halógeno hidroxilo o nitro.

30 En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H o halógeno.

En algunas realizaciones, R^{15} es distinto de H.

En algunas realizaciones, R^{15} es halógeno.

En algunas realizaciones, R^{15} es F.

En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H y R^{15} es distinto de H.

35 En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-4} alquilsulfonilo; R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H; y R^{15} es halógeno.

67

62

En algunas realizaciones:

X es N;

Y es N;

Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, formilo, C₁₋₄

5 haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno, hidroxilo o nitro;

R¹ es H;

R² es -C(O)O-R²²;

R⁴ es H;

R¹¹ es C₁₋₅ acilo, C₁₋₆ acilsulfonamida, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄

10 alquilamino, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo o C₁₋₄ alquilsulfonilo;

R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, independientemente, H, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, ciano, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo o nitro;

n es 1; y

15 m es 0 ó 1.

En algunas realizaciones:

X es N;

Y es N;

20 Z es C₁₋₈ alquilo;

R¹ es H;

R² es -C(O)O-R²²;

R⁴ es H;

R¹¹ es C₁₋₅ acilo, C₁₋₆ acilsulfonamida, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄

25 alquilamino, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo o C₁₋₄ alquilsulfonilo;

R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno H;

R¹⁵ es C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, ciano, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo o nitro;

30 n es 1; y

m es 0 ó 1.

En algunas realizaciones:

X es N;

35 Y es N;

Z es C₁₋₈ alquilo;

R¹ es H;

63

600

R^2 es $-C(O)O-R^{22}$;

R^4 es H;

R^{11} es C_{1-4} alquilsulfinilo o C_{1-4} alquilsulfonilo;

R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H;

R^{15} es C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquimilo, ciano, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo o nitro;

R^{22} es C_{1-4} alquilo;

n es 1; y

m es 0.

En algunas realizaciones:

X es N;

Y es N;

Z es metilo;

R^1 es H;

R^2 es $-C(O)O-R^{22}$;

R^4 es H;

R^{11} es metilsulfonilo;

R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H;

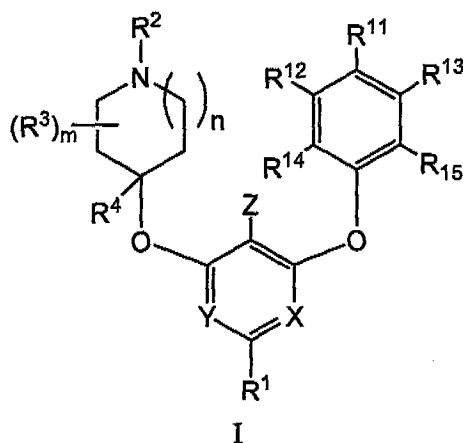
R^{15} es F;

R^{22} es prop-2-ilo;

n es 1; y

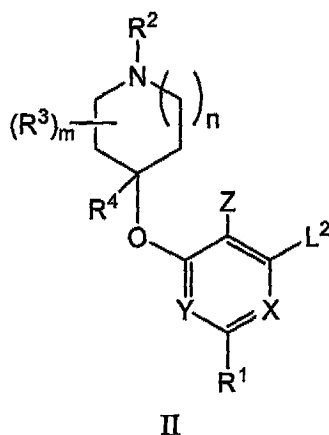
m es 0.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

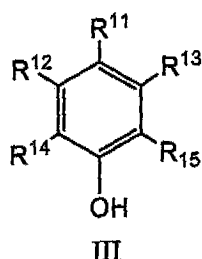


haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II:

69



con un compuesto de fórmula III:



en presencia de una base, formando de ese modo el compuesto de fórmula I.

La reacción de II con III se puede llevar a cabo además en presencia de una sal, como una sal de amonio tetrasustituido o una sal de yoduro. Una sal de amonio tetrasustituido incluye una sal de fórmula $[N(R)_4][X^1]$; donde X^1 es cualquier monoanión como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro y similares; y cada R es, independientemente, C_{1-8} alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o alquilo heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi. En algunas realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es una sal de tetra(C_{1-8} alquil)amonio. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es una sal de tetrabutilamonio. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es una sal de haluro. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es una sal de yoduro. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es yoduro de tetrabutilamonio. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es una sal de flúor. En otras realizaciones, la sal de amonio tetrasustituido es fluoruro de tetrabutilamonio $[(CH_3CH_2CH_2CH_2)_4NF]$.

La reacción de II con III se puede llevar a cabo además en presencia de una sal, como una sal de haluro de un metal alcalino. Las sales de haluro de un metal alcalino son conocidas por los técnicos en la materia e incluyen sales de fórmula M-Haluro, donde M es un metal alcalino y el haluro es F, Cl, Br e I. Los ejemplos de una sal de haluro de un metal alcalino incluyen NaF, NaCl, NaBr, NaI, KF, KCl, KBr, KI, CsF, CsCl, CsBr, CsI y similares.

En la reacción de II con III, la base puede ser cualquiera de las que es usada comúnmente por los técnicos para reacciones de acoplamiento similares. En algunas realizaciones, la base es una amida

de un metal alcalino, un hidruro de un metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino. En otras realizaciones, la base es un carbonato de un metal alcalino. Aún en otra realización, la base es K_2CO_3 .

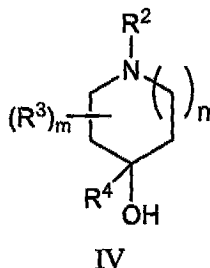
En algunas realizaciones, la reacción de II con III se puede llevar a cabo a temperatura elevada. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura entre aproximadamente 100 y 150, entre aproximadamente 120 y 140 o entre aproximadamente 130 y 135 °C.

En algunas realizaciones, la reacción de II con III se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo disolventes polares o disolventes que tienen un punto de ebullición por encima de aproximadamente 100 °C. Algunos ejemplos de disolventes polares incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetato de dimetilo (DMA), N-metilpirrolidina (NMP), acetonitrilo, propionitrilo y similares. Los ejemplos de disolventes con puntos de ebullición altos incluyen DMSO, DMF, DMA y similares. En algunas realizaciones, el disolvente incluye el DMSO.

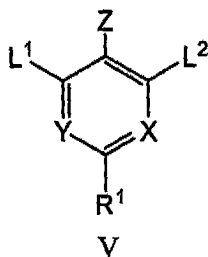
En algunas realizaciones, la reacción de II y III se lleva a cabo cuando la relación molar entre el compuesto de fórmula II y de fórmula III es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, se proporciona el compuesto de fórmula II en un pequeño exceso molar con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula III. En otras realizaciones, la relación molar entre la base y la cantidad de compuesto de fórmula III es de aproximadamente 2:1 a 1:1, de aproximadamente 1,3:1 a 1,1:1, o de aproximadamente 1,2:1. Aún en otras realizaciones, la relación molar entre la sal de amonio tetrasustituido y la cantidad de compuesto de fórmula III es de aproximadamente 1:1 a 0,1:1; de aproximadamente 0,8:1 a 0,5:1; o de aproximadamente 0,7:1 a 0,6:1.

El compuesto de fórmula II se puede preparar mediante:

a) la combinación de un compuesto de fórmula IV:



con un compuesto de fórmula V:



para formar una mezcla; y

b) la adición de una base a la mezcla, formando de ese modo el compuesto de fórmula II.

La base que se agrega a la mezcla de IV y V puede ser cualquier base adecuada que incluye, por ejemplo, las sales de C_{1-6} alcóxido, las amidas de metales alcalinos, los hidruros de metales alcalinos, los carbonatos de metales alcalinos o los bicarbonatos de metales alcalinos. En algunas realizaciones, la base es una sal de C_{1-6} alcóxido como una sal *t*-butóxido de un álcali. En algunas realizaciones, la base es el *t*-butóxido de potasio. La base se puede agregar opcionalmente en una o más porciones como, por ejemplo, dos porciones.

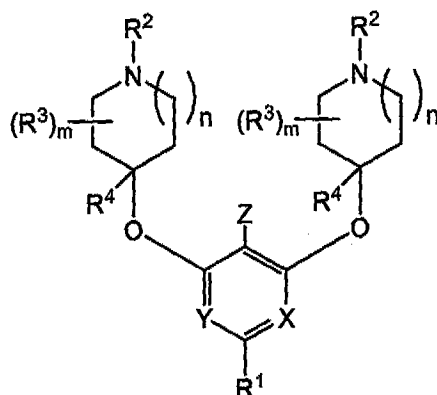
En algunas realizaciones, la combinación de IV y V así como el paso de adición se llevan a cabo en un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen éteres disolventes como dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, éter dimetílico del etilenglicol, éter dietílico del etilenglicol, éter dimetílico del dietilenglicol, éter dietílico del dietilenglicol, éter dimetílico del trietilenglicol, anisol o éter metil-*t*-butílico. En algunas realizaciones, el disolvente incluye el tetrahidrofurano. Otros disolventes adecuados incluyen DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo y propionitrilo.

La adición de la base se puede llevar a cabo opcionalmente a temperatura reducida. Por ejemplo, la adición se puede llevar a cabo a una temperatura por debajo de aproximadamente 25 °C, por debajo de aproximadamente 15 °C, por debajo de aproximadamente 10 °C, por debajo de aproximadamente 5 °C o por debajo de aproximadamente 0 °C.

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto IV y el compuesto V es de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación molar entre el compuesto IV, el compuesto V y la base es de aproximadamente 1:1:1. En algunas realizaciones, la relación molar entre la base y el compuesto V es de aproximadamente 1,02:1 a 0,90:1 o de aproximadamente 1:1 a 0,96:1.

Los compuestos de fórmulas III, IV y V se pueden preparar de acuerdo con los métodos usados corrientemente por los técnicos. Se proporcionan preparaciones de ejemplo de estos compuestos en U.S. App. N° de serie 10/888,747, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia.

Aunque los procedimientos corrientes de aislamiento y purificación pueden producir preparaciones prácticamente puras (por ejemplo, muestras industriales) del compuesto de fórmula I, ocasionalmente pueden persistir las impurezas que son características de los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, en la preparación de los compuestos de fórmula II, los compuestos de fórmula IIa pueden estar opcionalmente presentes como subproductos, los cuales opcionalmente pueden ser transferidos a la preparación de fórmula I si el subproducto está presente en el material de partida II.

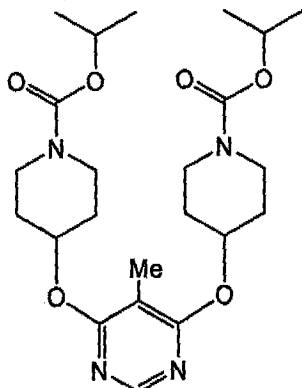


IIa

En algunas realizaciones, las muestras industriales de fórmula II elaboradas mediante los procesos descritos aquí pueden contener una cantidad detectable de compuesto de fórmula IIa. La cantidad de compuesto de fórmula IIa en preparaciones de fórmula II puede ser, por ejemplo, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 %, menos de aproximadamente 1 %, menos de aproximadamente 0,5 %, menos de aproximadamente 0,2 %, menos de aproximadamente 0,1 %, menos de aproximadamente 0,05 %, menos de aproximadamente 0,02 % o menos de aproximadamente 0,01 % en peso.

En algunas realizaciones, las muestras industriales de fórmula I elaboradas mediante los procesos descritos aquí pueden contener una cantidad detectable de compuesto de fórmula IIa. La cantidad de compuesto de fórmula IIa en preparaciones de fórmula I puede ser, por ejemplo, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 %, menos de aproximadamente 1 %, menos de aproximadamente 0,5 %, menos de aproximadamente 0,2 %, menos de aproximadamente 0,1 %, menos de aproximadamente 0,05 %, menos de aproximadamente 0,02 % o menos de aproximadamente 0,01 % en peso.

En algunas realizaciones, el subproducto es el compuesto de fórmula IIb:



IIb.

El compuesto de fórmula IIa y otros subproductos se pueden detectar y cuantificar mediante métodos corrientes incluidos, por ejemplo, la resonancia magnética nuclear de protón, la cromatografía líquida de alta resolución, la espectrometría de masas y similares. La cantidad de compuesto de fórmula IIa y otros subproductos en las muestras industriales preparadas de acuerdo con

los procesos de ésta se pueden reducir o prácticamente eliminar por métodos corrientes como la recristalización o las técnicas cromatográficas.

El término "muestra industrial" se usa aquí coherentemente con su significado en el área que, por ejemplo, se refiere a una cantidad de producto preparada de acuerdo con un proceso o procedimiento determinado. Las muestras industriales pueden ser de cualquier tamaño, pero en general varían de 1 mg hasta varios miles de kilogramos o más.

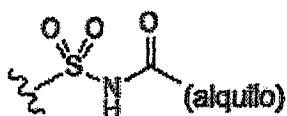
Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que son, por brevedad, descritas en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

El término " C_{i-j} " indica el número de átomos de carbono en la porción a la cual se refiere el término. Por ejemplo, C_{1-8} alquilo (donde i es 1 y j es 8) se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 (C_1), 2 (C_2), 3 (C_3), 4 (C_4), 5 (C_5), 6 (C_6), 7 (C_7) u 8 (C_8) átomos de carbono.

El término "acilo" indica un carbonilo ($C=O$) sustituido con un radical alquilo, donde la definición de alquilo es la misma definición descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y similares.

El término "aciloxi" indica $-O-$ sustituido con un radical acilo, donde acilo tiene la misma definición descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

El término "acilsulfonamida" hace referencia a una 'sulfonamida' sustituida con acilo en el átomo de N de la sulfonamida, donde las definiciones para acilo y sulfonamida tienen el mismo significado descrito aquí, y una acilsulfonamida se puede representar por la fórmula siguiente:



Algunas realizaciones de la presente invención incluyen C_{1-5} acilsulfonamida, C_{1-4} acilsulfonamida, C_{1-3} acilsulfonamida o C_{1-2} acilsulfonamida. Los ejemplos de acilsulfonamidas incluyen, pero no exclusivamente, acetilsulfamoilo [$-S(=O)_2NHC(=O)Me$], propionilsulfamoilo [$-S(=O)_2NHC(=O)Et$], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo y similares.

El término "alquenilo" indica un radical alquilo que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo es C_{2-6} alquenilo, C_{2-5} alquenilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-3} alquenilo o C_2 alquenilo. El término "alquenilo" abarca ambos isómeros *E* y *Z*. Además, el término "alquenilo" incluye grupos con 1, 2, 3, 4 o más enlaces dobles. En consecuencia,

si hay más de un enlace doble entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o mezclas de *E* y *Z*. Los ejemplos de un alqueno incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "alcoxi" como se usa aquí indica un radical alquilo, según se lo definió aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

El término "alquilo" indica un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 5 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono, 1 a 3 átomos de carbono o 1 ó 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-metilbutilo [es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], n-hexilo y similares.

El término "alquilcarboxamido" o "alquilcarboxamida" indica un único grupo alquilo unido al átomo de nitrógeno o de carbono de un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que se encuentra aquí. La alquilcarboxamida se puede representar por la fórmula siguiente:



Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, *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 "alquilenos" hace referencia a un grupo alquilo divalente. En algunas realizaciones, alquilenos hace referencia, por ejemplo, a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y similares. En algunas realizaciones, alquilenos hace referencia a $-\text{CH}-$, $-\text{CHCH}_2-$, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ y similares donde estos ejemplos se relacionan en general con "A".

El término "alquilsulfínico" indica $-\text{S}(\text{O})-$ sustituido con alquilo, donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilsulfínico, etilsulfínico, n-propilsulfínico, iso-propilsulfínico, n-butilsulfínico, sec-butilsulfínico, iso-butilsulfínico, t-butilo y similares.

El término "alquilsulfonamida" hace referencia a los grupos



donde alquilo tiene la misma definición descrita aquí.

El término "alquilsulfonilo" indica $-\text{S}(\text{O})_2-$ sustituido con alquilo, donde el radical alquilo

tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilo y similares.

El término "alquiltio" indica -S- sustituido con alquilo, donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilsulfanilo (es decir, $\text{CH}_3\text{S}-$), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo y similares.

El término "alquiltiocarboxamida" indica una tioamida de las fórmulas siguientes:



donde alquilo tiene la misma definición descrita aquí.

El término "alquiltioureilo" indica el grupo de fórmula: $-\text{NC}(\text{S})\text{N}-$ donde uno o ambos átomos de nitrógeno están sustituidos con el mismo grupo o diferentes grupos alquilo y alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de un alquiltioureilo incluyen, pero no exclusivamente, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{S})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NCH}_3-$ y similares.

El término "alquilureilo" indica el grupo de fórmula: $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ donde uno o ambos átomos de nitrógeno están sustituidos con el mismo grupo alquilo o un grupo alquilo diferente, donde alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de un alquilureilo incluyen, pero no exclusivamente, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$ y similares.

El término "alquinilo" indica un grupo alquilo que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono, 2 a 7 átomos de carbono, 2 a 6 átomos de carbono, 2 a 5 átomos de carbono, 2 a 4 átomos de carbono, 2 a 3 átomos de carbono o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. Además, un grupo alquinilo puede tener 1, 2, 3, 4 o más enlaces triples, formando por ejemplo, di y tri-inos.

El término "amino" indica el grupo $-\text{NH}_2$.

El término "alquilamino" indica amino sustituido con alquilo, donde el radical alquilo tiene el mismo significado descrito aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino y similares.

El término "arilo" indica hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen entre 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono.

76

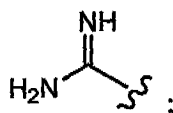
El término "arilalquilo" indica alquilo sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" incluyen bencilo, fenetileno y similares.

El término "arilcarboxamido" indica un grupo amida sustituido con un grupo arilo en el átomo de N, donde arilo tiene la misma definición que se encuentra aquí. Un ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "arilureilo" indica el grupo -NC(O)N- donde uno de los átomos de nitrógeno está sustituido con un arilo.

El término "bencilo" indica el grupo -CH₂C₆H₅.

El término "carbamimidoilo" hace referencia a un grupo de la fórmula química siguiente:



y en algunas realizaciones, uno o ambos átomos de hidrógeno son reemplazados por otro grupo. Por ejemplo, un hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo hidroxilo para dar un grupo *N*-hidroxycarbamimidoilo, o un hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo alquilo para dar *N*-metilcarbamimidoilo, *N*-etilcarbamimidoilo, *N*-propilcarbamimidoilo, *N*-butilcarbamimidoilo y similares.

El término "carboalcoxi" hace referencia a un éster alquílico de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es según se lo definió aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-*t*-butoxi, carbo-*n*-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-*t*-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-*n*-hexiloxi y similares.

El término "carboxamida" hace referencia al grupo -CONH₂.

El término "carboxi" o "carboxilo" indica el grupo -CO₂H; también denominado grupo ácido carboxílico.

El término "ciano" indica el grupo -CN.

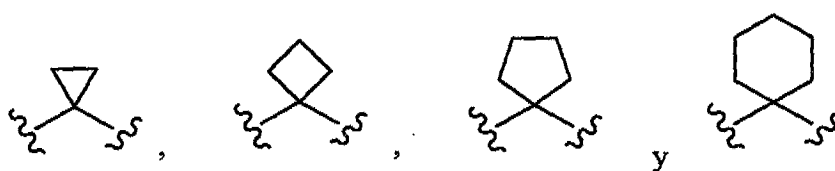
El término "cicloalquenilo" indica un radical ciclico no aromático que contiene 3 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble; algunas realizaciones contienen 3 a 5 átomos de carbono; algunas realizaciones contienen 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "cicloalquilo" indica un hidrocarburo cíclico, saturado que contiene, por ejemplo, 3 a 14, 1 a 10, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5 ó 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

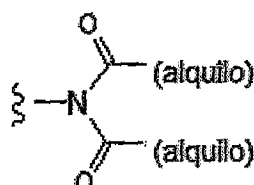
El término "cicloalquilenio" hace referencia a un radical cicloalquilo divalente. En algunas realizaciones, los dos grupos están unidos al mismo átomo de carbono, por ejemplo:

77



En algunas realizaciones, los dos grupos están unidos a diferentes átomos de carbono.

El término "diacilamino" indica un grupo amino sustituido con dos grupos acilo, donde los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes, como:



Los ejemplos de grupos diacilamino incluyen, pero no exclusivamente, diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

El término "dialquilamino" indica un grupo amino sustituido con dos radicales alquilo iguales o diferentes, donde alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares.

El término "dialquilcarboxamido" o "dialquilcarboxamida" indica una amida sustituida con dos radicales alquilo, iguales o diferentes. Los dialquilcarboxamidos se pueden representar por los grupos siguientes:



Los ejemplos de dialquilcarboxamidas incluyen, pero no exclusivamente, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y similares.

El término "dialquilsulfonamida" hace referencia a uno de los grupos siguientes que se muestran a continuación:

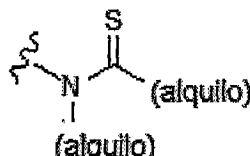
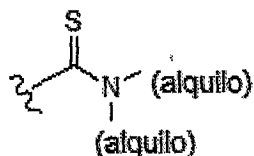


Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo y similares.

El término "dialquiltiocarboxamido" o "dialquiltiocarboxamida" indica una tioamida sustituida con dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, donde alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de grupos dialquiltiocarboxamido se pueden representar por los

78

grupos siguientes:



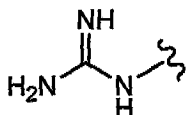
- 5 Los ejemplos de dialquiltiocarboxamidas incluyen, pero no exclusivamente, *N,N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

El término "dialquilsulfonilamino" hace referencia a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilsulfonilo según se lo definió aquí.

El término "etinileno" hace referencia a $-C \equiv C-$.

- 10 El término "formilo" hace referencia al grupo $-CHO$.

El término "guanidina" hace referencia a un grupo de la fórmula química siguiente:



El término "haloalcoxi" indica $-O-$ sustituido con haloalquilo. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

- 15 El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo, según se lo definió aquí, donde el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no exclusivamente, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

- 20 El término "haloalquilcarboxamida" indica un grupo alquilcarboxamida, según se lo definió aquí, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "haloalquilsulfinilo" indica un sulfóxido $-S(O)-$ sustituido con un radical haloalquilo, donde el radical haloalquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

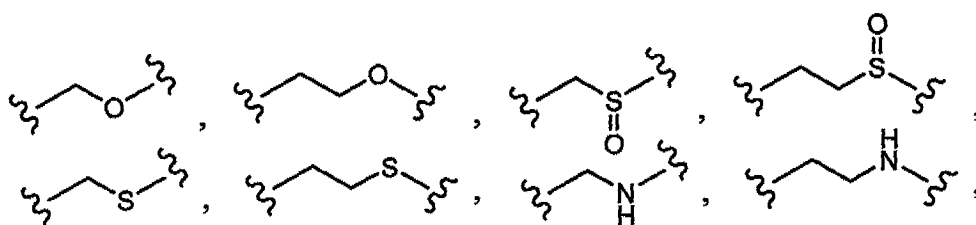
- 25 El término "haloalquilsulfonilo" indica $-S(O)_2-$ sustituido con un radical haloalquilo, donde haloalquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

- 30 El término "haloalquiltio" indica $-S-$ sustituido con un radical haloalquilo, donde haloalquilo tiene el mismo significado descrito aquí. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, trifluorometiltio (es decir, CF_3S-), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

El término "halógeno" o "halo" indica un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "heteroalquileno" hace referencia a un alquileno interrumpido o anexo mediante un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S, $S(O)$, $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, los grupos de las fórmulas siguientes:

79



y similares.

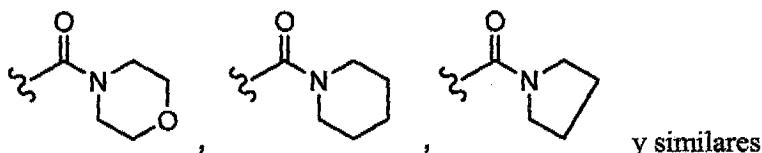
El término "heteroarilo" indica un anillo aromático que puede ser un único anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados donde al menos un carbono del anillo es reemplazado por un heteroátomo seleccionado, pero no exclusivamente, del grupo que consiste en O, S y N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, O, C₁₋₄ acilo o C₁₋₄ alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no exclusivamente, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares. En algunas realizaciones, el heteroátomo es O, S o NH; los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, pirrol, indol y similares.

El término "heteroarilalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

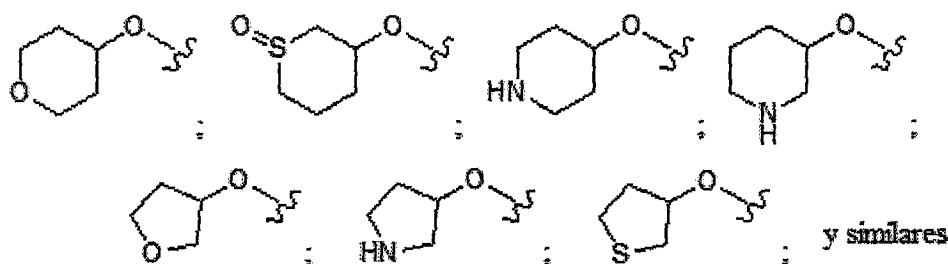
El término "heterociclilo" indica un hidrocarburo cíclico, no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalqueno según se los definió aquí) donde uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) carbonos del anillo son reemplazados por un heteroátomo seleccionado, pero no exclusivamente, del grupo que consiste en O, S, N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, O, C₁₋₄ acilo o C₁₋₄ alquilo y los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro formando por lo tanto un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterociclilo puede ser un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Los ejemplos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no exclusivamente, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperizin-1-ilo, piperizin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares.

El término, "heterociclilalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.

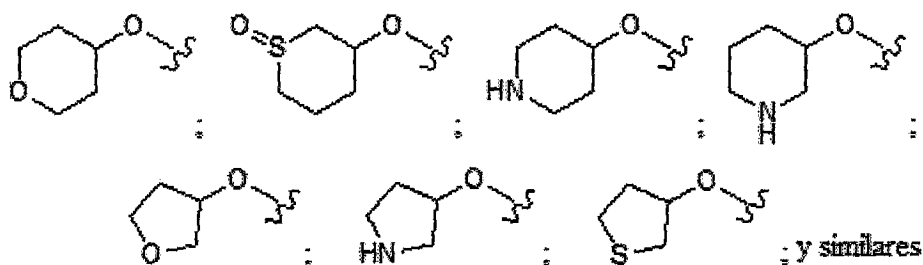
El término "heterociclilcarbonilo" indica un grupo carbonilo sustituido por un grupo heterociclilo, según se lo definió aquí. En algunas realizaciones, un nitrógeno del anillo del grupo heterociclilo se enlaza al grupo carbonilo formando una amida. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente,



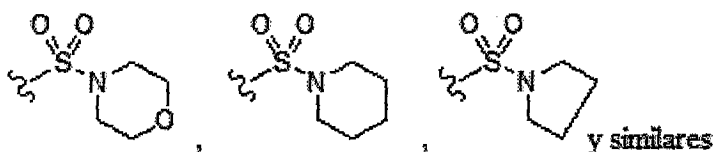
En algunas realizaciones, un carbono del anillo se enlaza al grupo carbonilo formando un grupo cetona. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente,



El término "heterociclil-oxi" hace referencia a -O- sustituido con un grupo heterociclilo, según se lo definió aquí. Los ejemplos incluyen los siguientes:



El término "heterociclilsulfonilo" indica SO_2 sustituido con un grupo heterociclilo que tiene un nitrógeno en el anillo, donde el nitrógeno del anillo está enlazado directamente a un grupo SO_2 formando una sulfonamida. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente,

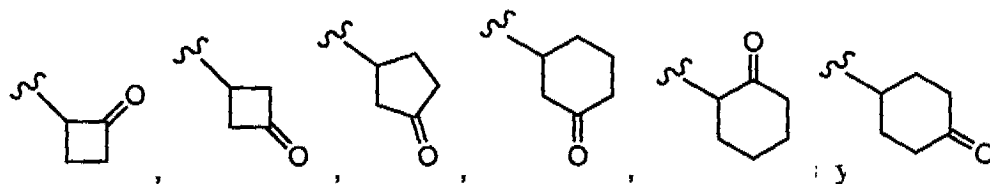


El término "hidroxilo" hace referencia al grupo -OH.

El término "hidroxilamino" hace referencia al grupo -NHOH.

El término "nitro" hace referencia al grupo -NO₂.

El término "oxo-cicloalquilo" hace referencia a cicloalquilo, según se lo definió aquí, donde uno de los átomos de carbono del anillo es reemplazado por un carbonilo. Los ejemplos de oxo-cicloalquilo incluyen, pero no exclusivamente, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo y similares y se representan por las estructuras siguientes, respectivamente:



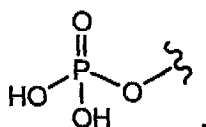
El término "perfluoroalquilo" indica el grupo de fórmula $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$. Los ejemplos de perfluoroalquilo incluyen CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$,

CF(CF₃)CF₂CF₃ y similares.

El término "fenoxi" hace referencia al grupo C₆H₅O-.

El término "fenilo" hace referencia al grupo C₆H₅-.

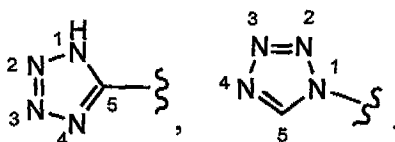
El término "fosfonooxi" hace referencia a un grupo con la siguiente estructura química:



El término "sulfonamida" hace referencia al grupo -SO₂NH₂.

El término "ácido sulfónico" hace referencia al grupo -SO₃H.

El término "tetrazolilo" hace referencia a un heteroarilo de cinco miembros de las fórmulas siguientes:



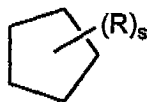
En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo está además sustituido o bien en la posición 1 ó 5 respectivamente, con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo y alcoxi.

El término "tiol" indica el grupo -SH.

Según se usa aquí, el término "reacción" tiene el significado que se conoce en el área y en general se refiere a poner juntos reactivos químicos de manera de permitir su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física de al menos un reactivo químico.

Según se usa aquí, el término "sustituido" hace referencia al reemplazo de una porción de hidrógeno por una porción distinta del hidrógeno en una molécula o grupo.

Para los compuestos en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una porción diferente seleccionada del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando una estructura se describe conteniendo dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes porciones seleccionadas del grupo de Markush definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designa en la forma:



entonces se comprende que el sustituyente R puede aparecer s cantidad de veces en el anillo y R puede ser una porción diferente en cada aparición.

Como se usa aquí, el término "grupo saliente" hace referencia a una porción que puede ser desplazada por otra porción, como mediante el ataque nucleofílico, durante una reacción química. Los grupos salientes son bien conocidos por los técnicos en la materia e incluyen, por ejemplo, halógenos incluidos cloro, bromo, yodo y similares.

Los procesos descritos aquí se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido por los técnicos en la materia. Por ejemplo, la formación de productos puede ser controlada por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C) la espectroscopia infrarroja, la espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o la espectrometría de masas, o por cromatografía como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía en capa fina.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede involucrar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores adecuados pueden ser determinadas fácilmente por un especialista. Las propiedades químicas de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene y Wuts, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3er. Ed., Wiley & Sons, 1999, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un técnico con experiencia en síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden no reaccionar prácticamente con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios, o los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una determinada reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar los disolventes adecuados para ese paso de reacción en particular. En algunas realizaciones, las reacciones se pueden llevar a cabo en ausencia de disolvente, como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotri fluorometano, bromotri fluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluorometano y hexafluoroetano.

Los éteres disolventes adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, éter dimetílico del etilenglicol, éter dietílico del etilenglicol, éter dimetílico del dietilenglicol, éter dietílico del dietilenglicol, éter dimetílico del trietilenglicol, anisol o éter metil-t-butílico.

Los disolventes próticos adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, t-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- ó 3-pentanol, alcohol neo-pentílico, t-pentil alcohol, éter monometílico del

dietilenglicol, éter monoetílico del dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitaciones, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzeno o hexametilfosforamida.

Los hidrocarburos disolventes adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

El dióxido de carbono supercrítico también se puede usar como un disolvente.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo a las temperaturas apropiadas las que pueden ser determinadas fácilmente por los técnicos con experiencia. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el disolvente, si lo hubiera; de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, es posible que reacciones muy exotérmicas necesiten llevarse a cabo a temperaturas reducidas); y de la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas). "Temperatura elevada" hace referencia a las temperaturas por encima de la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y "temperatura reducida" hace referencia a las temperaturas por debajo de la temperatura ambiente.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en el aire o en atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son muy reactivos con el aire se pueden llevar a cabo usando las técnicas de síntesis sensibles al aire que son bien conocidas por los técnicos con experiencia.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas salinas como las sales de adición de ácido.

Los ácidos pueden ser, por ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butanoico, ácido vinilacético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Algunos ejemplos de bases son hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no exclusivamente, hidroxidos, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos,

84

5 dialquilamidas y arilaminas metálicas, donde; los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y t-butilo; las amidas metálicas incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales de sodio y potasio de metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, trimetilsilil y ciclohexil amidas sustituidas.

10 Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y diastereoisómeros, están comprendidos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos por los técnicos en la materia, como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva.

15 Los procesos descritos aquí pueden ser estereoselectivos de manera que cualquier reacción dada que comience con uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forme un producto que también esté enriquecido en un estereoisómero. La reacción se puede conducir de manera que el producto de la reacción retenga de manera importante uno o más de los centros quirales presentes en los materiales de partida. La reacción también se puede conducir de manera que el producto de la reacción contenga un centro quiral que esté considerablemente invertido en relación con el correspondiente centro quiral presente en los materiales de partida.

20 La resolución de mezclas racémicas de los compuestos se puede llevar a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos por los técnicos en la materia. Un método de ejemplo incluye la recrystalización fraccionada usando una "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma sales. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, el ácido diacetiltartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como el ácido α -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas estereoisoméricamente puras de la α -metilbencilamina (p. ej., las formas S y R, o las formas diastereoisoméricamente puras), el 2-fenilglicinol, la norefedrina, la efedrina, la N-metilefedrina, la ciclohexiletilamina, el 1,2-diaminociclohexano y similares.

30 La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición adecuada del disolvente de elución puede ser determinada por un técnico con experiencia.

35 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los productos intermedios o los compuestos finales. Los isótopos incluyen todos los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los

isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma mediante una sustitución apropiada.

La presente invención también incluye las formas salinas de los compuestos descritos aquí. Los ejemplos de sales (o formas salinas) incluyen, pero no exclusivamente, las sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como las aminas, las sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos y similares. En general, las formas salinas se pueden preparar haciendo reaccionar la base o el ácido libres con cantidades estequiométricas, o con un exceso, del ácido orgánico o inorgánico o la base formadores de sales deseados, en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1.418, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

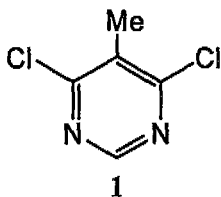
Una vez llevada a cabo la preparación de los compuestos de acuerdo con los procesos descritos aquí, se pueden usar las operaciones usuales de aislamiento y purificación como la concentración, la filtración, la extracción, la extracción en fase sólida, la recristalización, la cromatografía y similares para aislar los productos deseados.

La invención se describirá más detalladamente por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen sólo a título ilustrativo y no fueron concebidos para limitar la invención de ninguna manera. Los técnicos con experiencia en el tema reconocerán fácilmente una variedad de parámetros que no son fundamentales que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 4,6-dicloro-5-metilpirimidina, producto intermedio (1).



Paso 1.

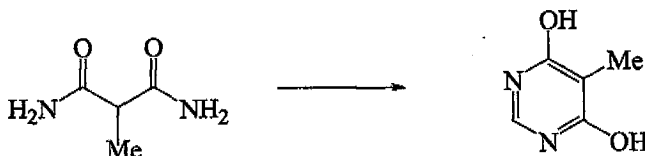


Una solución de metilmalonato de dietilo (0,11 mol) en metanol (100 mL) se agregó a una solución saturada de amoníaco en metanol (7 N, 200 mL) que contenía sodio (0,2 g, 0,08 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó en reposo en un matraz tapado a temperatura ambiente durante 2 a 3 días. La

86

diamida que se separó se recogió por filtración como un sólido blanco, se lavó con metanol y se secó.

Paso 2.



A una solución de Na (1,03 mol, 1,2 eq) en etanol (2 L) se le agregó la diamida del paso 1 (0,86 mol, 1 eq) como un sólido. La mezcla se calentó a reflujo y se le agregó formamida (3,4 mol, 4 eq) lentamente, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante otras 3 h. El compuesto deseado se filtró a temperatura ambiente como un sólido blanco (como una sal de sodio), se lavó con etanol y se secó.

El sólido anterior se disolvió en agua, que se acidificó hasta pH = 5 usando solución concentrada de HCl (12 N). La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 min. El sólido blanco se filtró y se secó al vacío (rendimiento del 60 %).

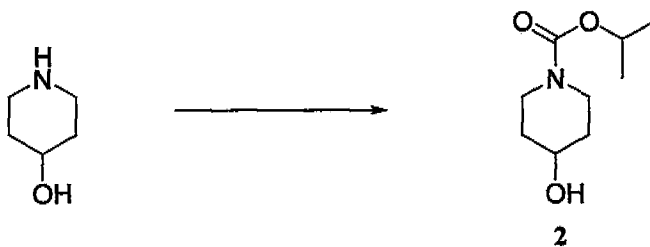
Paso 3.



A una mezcla del derivado de pirimidina del paso 2 (0,38 mol, 1 eq) en POCl₃ (1,9 mol, 174 mL) se le agregó lentamente DMF (reacción exotérmica, 0,152 mol, 11,7 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío (rendimiento del 90 %) para dar 4,6-dicloro-5-metilpirimidina (1).

Ejemplo 2

Preparación del éster isopropílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico, producto intermedio (2)



A una mezcla en agitación de 4-hidroxipiperidina (53,8 g, 1,000 eq), trietilamina (71,8 g, 1,334 equivalentes), y acetato de etilo (498,8 g) se le agregó cloroformiato de isopropilo puro (78,0 g, 1,1966 equivalentes) a una velocidad suficientemente lenta para mantener la temperatura de la mezcla

87

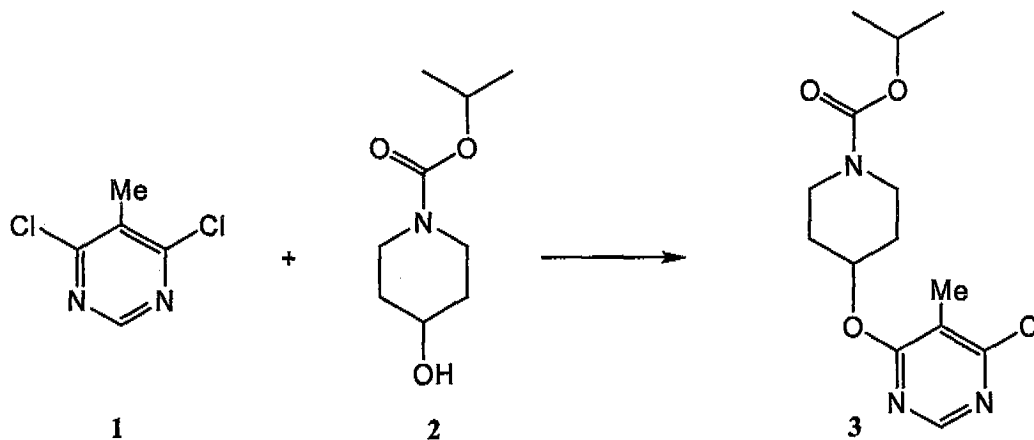
de reacción a 10-17 °C enfriando en reactor con camisa. Después que la adición se hubo completado, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas.

Después se agregó agua (100 g), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos antes de separar las fases.

La fase orgánica se lavó con dos porciones de 100 gramos de solución acuosa de NaCl al 20 % en peso, agitando durante 15 min a 150 rpm antes de separar el lavado acuoso. Después de un lavado final con agua (100 g), la fase orgánica se concentró por destilación en un evaporador rotatorio a presión reducida para proporcionar el producto (2) (91,1 g, rendimiento del 92,0 %) como un aceite ámbar claro de 96,8 % de pureza por GC. La destilación de este producto crudo a 117 °-120 °C, 0,3-1,0 torr produjo un 95,7 % de recuperación del producto (2) como un aceite incoloro recogido a 112 °-119 °C.

Ejemplo 3

Preparación del éster isopropílico del ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, producto intermedio (3)

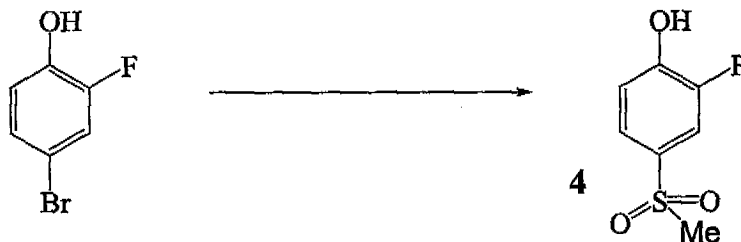


Se disolvieron 4,6-dicloro-5-metilpirimidina (1) (2,4235 kg, 1,000 equivalente) y éster isopropílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (2) (2,8182 kg, 1,012 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF, 25,0028 kg), y la solución resultante se enfrió entre -15 °C y -10 °C. A la solución fría, se le agregó terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 12,6051 kg, 0,9399 equivalentes) a una velocidad suficientemente lenta para mantener la mezcla de reacción por debajo de 0 °C enfriando en reactor con camisa. Después la mezcla de reacción se agitó aproximadamente a -5 °C durante aproximadamente 2 horas antes de agregar una porción adicional de terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 0,5692 kg, 0,0424 equivalente) para lograr una conversión >97 % de la pirimidina después de otra hora de agitación aproximadamente a -5°C. La mayor parte del disolvente se eliminó posteriormente por destilación a 30-65 °C, ≤80 torr. La adición de agua (19,9681 kg) al residuo de evaporación precipitó el producto. La eliminación por destilación del THF se completó a 30-65 °C, ≤80 torr, y la suspensión en agitación resultante se enfrió a 0 °C durante una hora. Después los sólidos se recogieron mediante filtración por aspiración, se lavaron con agua (8,011

kg, 4 °C) y se secaron al vacío hasta peso constante a 50 °C, ≤40 torr para proporcionar el producto (3) (4,491 kg, rendimiento del 96,3 %).

Ejemplo 4:

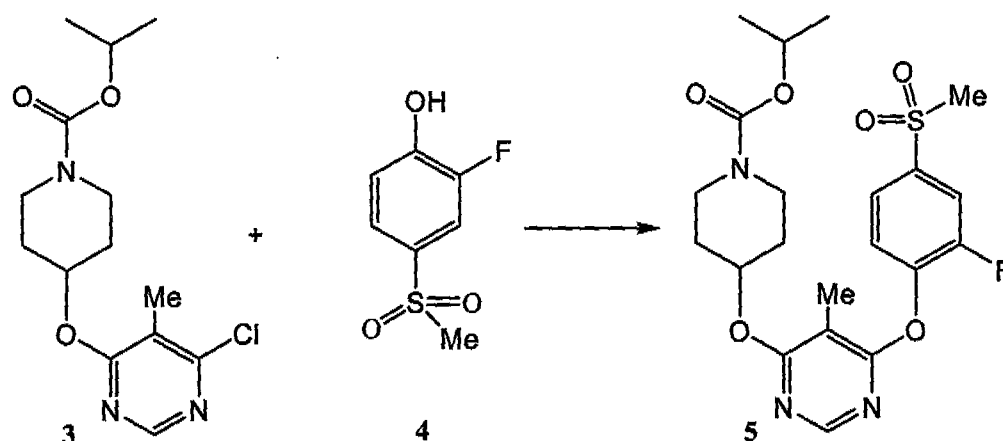
5 Preparación de 2-fluoro-4-metanosulfonil-fenol, producto intermedio (4)



Una mezcla en agitación de sal de sodio del ácido metanosulfínico (51,0 g, 4,009 equivalentes), 4-bromo-2-fluorofenol (23,8 g, 1,000 equivalente), complejo de cobre(I) de trifluorometanosulfonato benceno (6,28 g, 0,1001 equivalente), N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA, 2,2 g, 0,2003 equivalentes) y dimetilsulfóxido (DMSO, 104 g) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 130-135° C durante 18 horas. Prácticamente todo el disolvente DMSO se eliminó de la mezcla de reacción por evaporación rotatoria a 1 torr con un baño de aceite a 120 °C. Al residuo de destilación oleoso marrón se le agregaron acetato de etilo (90 g) y agua (100 g). Después que se hubo calentado y agitado la mezcla resultante para facilitar la disolución de la mezcla de reacción en las dos fases líquidas, se filtró a través de un embudo de filtración de vidrio sinterizado grueso que contenía un disco de papel de filtro Whatman y 30 g de Celite. La adición de HCl acuoso concentrado (20 g) al filtrado redujo el pH de la fase acuosa a menos de 3. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (90 g cada vez). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con tres porciones de 100 gramos de solución acuosa de NaOH 1 M para extraer la sal de sodio del producto fenóxido pasándola a la fase acuosa. Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con enfriamiento y HCl acuoso concentrado (40 g) hasta un pH inferior a 3 y después se extrajeron con cuatro porciones de 90 gramos de acetato de etilo para retornar el producto como fenol libre a la fase orgánica. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio (15 gramos), se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria a presión reducida para proporcionar el producto (4) (16,6 g, rendimiento del 70 %) como un aceite transparente entre naranja y marrón, que solidificó en reposo.

Ejemplo 5:

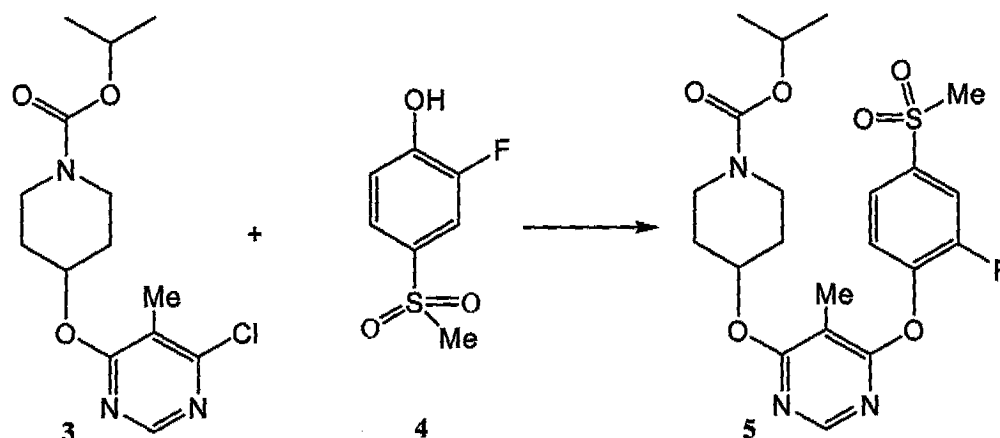
30 Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (5)



Se disolvieron 2-fluoro-4-metanosulfonilfenol (4) (1,9863 kg, 1,000 equivalente) y éster isopropílico del ácido 4-(6'-cloro-5'-metilpirimidin-4'-iloxipiperidin)-1-carboxílico (3) (3,3656 kg, 1,027 equivalentes) en dimetilsulfóxido (DMSO, 7,0160 kg). A la solución resultante, se le agregaron yoduro de tetrabutilamonio promotor (2,5243 kg, 0,6544 equivalentes) y carbonato de potasio (1,7422 kg, 1,207 equivalentes). Después la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130-135 °C de temperatura interna durante aproximadamente 24 horas, punto en el cual la conversión de fenol (4) a producto (5) fue >93 %. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 50-60 °C y, con ayuda de más DMSO (0,5050 kg), agregado al agua (36,1206 kg) se mantuvo a 25-35 °C durante toda la adición. Después que se hubo agitado la suspensión resultante aproximadamente a 20 °C durante varias horas, los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua (8,1264 kg, 20 °C) y se recrystalizaron de alcohol isopropílico (18,7195 kg) por disolución a 80 °C y enfriamiento a 2 °C. La mezcla de recrystalización se agitó a 2 °C durante dos horas y después se filtró. El producto sólido filtrado se lavó a 2 °C con una mezcla de isopropanol (6,9792 kg) y agua (3,0329 kg) y después se recrystalizó una segunda vez de isopropanol (15,8899 kg, 80 °C). Después de haber sido enfriada y agitada a 2 °C durante dos horas, la mezcla de recrystalización se filtró. El producto sólido filtrado se lavó con una mezcla a 2 °C de isopropanol (5,8689 kg) y agua (2,590 kg) y se secó hasta peso constante a 50 °C, ≤ 40 torr para proporcionar el producto (5) (3,8937 kg, rendimiento del 79,75 %).

Ejemplo 6:

Preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxy)-5-metilpirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (5)



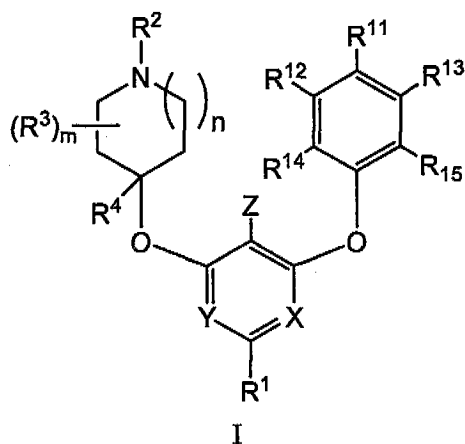
Se disolvieron 2-fluoro-4-metanosulfonil-fenol (4) (1,33 g, 7,01 mmoles) y éster isopropílico del ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (3) (2,00 g, 6,39 mmoles) en DMSO (10 mL). A la solución resultante, se le agregaron yoduro de potasio (0,21 g, 1,27 mmoles) y carbonato de potasio (0,97 g, 7,01 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante toda la noche. El producto crudo se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (150 mL) y se agitó durante 2 h. El filtrado se precipitó, se lavó dos veces con agua (2 x 10 mL) y se secó a 60 °C en un horno de vacío (2,74 g, 91 %). El producto deseado se recrystalizó de isopropanol (10 mL) para dar 2,39 g del compuesto del título (80 %).

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas aquí, serán evidentes para los técnicos con experiencia en el tema a partir de la descripción precedente. Dichas modificaciones también pretenden estar comprendidas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



donde:

X es N o CR⁷;

Y es N o CR⁸;

Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbamimidoilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₈ diacilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ diaquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₂₋₆ dialquilsulfonilamino, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilcarboxamida, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxicarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro o tetrazolilo; donde dicho C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R¹ es H, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carboxamida, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio o hidroxilo;

R² es -R²², -CR²³R²⁴C(O)-R²², -C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)-R²², -CR²³R²⁴C(O)NR²⁵-R²², -NR²⁵C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)NR²³-R²², -NR²³C(O)-R²², -C(O)O-R²², -OC(O)-R²², -C(S)-

a2

R^{22} , $-C(S)NR^{23}-R^{22}$, $-NR^{23}C(S)-R^{22}$, $-C(S)O-R^{22}$, $-OC(S)-R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-R^{22}$ o $-S(O)_2-R^{22}$;

R^3 es C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo o halógeno;

R^4 es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, donde dicho C_{1-8} alquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo o heteroarilo;

R_7 y R_8 son cada uno, independientemente, H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio o hidroxilo;

R^{11} es C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-oxi, heterocicloalquilsulfonilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico o tiol; y donde dicho C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, C_{2-6} dialquilamino, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocicilo, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, donde dicho C_{1-7} alquilo y C_{1-4} alquilcarboxamida cada uno están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alcoxi e hidroxilo;

R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo,

23

C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo o nitro;

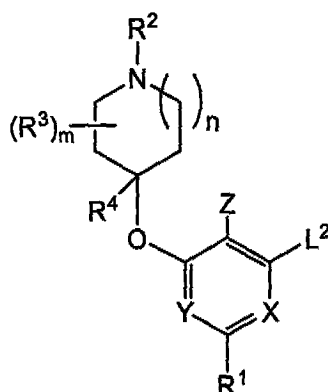
R²² es H, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquiltiureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico donde dicho C₁₋₇ alquilo, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquiltiureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R²³, R²⁴ y R²⁵ son cada uno, independientemente, H o C₁₋₈ alquilo;

n es 0 ó 1; y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

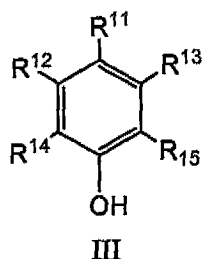
donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



II

donde L² es un grupo saliente, con el compuesto de fórmula III:

94



en presencia de una base y una sal, formando de ese modo el compuesto de fórmula I.

2. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es una sal tetra(C₁₋₈ alquil)amonio y es una sal de haluro.
3. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es una sal de yoduro de amonio tetrasustituido.
4. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es un haluro de un metal alcalino.
5. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es KI.
6. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha base es una amida de un metal alcalino, hidruro de un metal alcalino, carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino.
7. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha base es K₂CO₃.
8. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo a temperatura elevada.
9. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 120 °C (393 °K) y aproximadamente 140 °C (413 °K).
10. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente.
11. El proceso de la reivindicación 10 donde dicho disolvente comprende el DMSO.
12. El proceso de la reivindicación 1 donde L² es halo.
13. El proceso de la reivindicación 1 donde L² es Cl.
14. El proceso de la reivindicación 1 donde tanto X como Y son N.

02

- 5
15. El proceso de la reivindicación 1 donde Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno, hidroxilo o nitro.
16. El proceso de la reivindicación 1 donde Z es metilo.
17. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹ es H.
- 10 18. El proceso de la reivindicación 1 donde R² es -C(O)O-R²² y R²² es metilo, etilo, prop-1-ilo o prop-2-ilo.
19. El proceso de la reivindicación 1 donde R² es -C(O)O-R²² y R²² es prop-2-ilo.
- 15 20. El proceso de la reivindicación 1 donde R⁴ es H.
21. El proceso de la reivindicación 1 donde n es 1.
22. El proceso de la reivindicación 1 donde m es 0.
- 20 23. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹¹ es C₁₋₄ alquilsulfonilo.
24. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹¹ es metilsulfonilo.
- 25 25. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno, independientemente, H o halógeno.
26. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹⁵ es F.
- 30 27. El proceso de la reivindicación 1 donde R¹¹ es C₁₋₄ alquilsulfonilo; R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno H; y R¹⁵ es halógeno.
28. El proceso de la reivindicación 1 donde:
- 35 X es N;
Y es N;
Z es metilo;
R¹ es H;

ab

R^2 es $-C(O)O-R^{22}$;

R^4 es H;

R^{11} es metilsulfonilo;

R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H;

R^{15} es F;

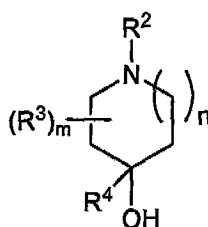
R^{22} es prop-2-ilo;

n es 1; y

m es 0.

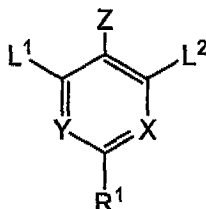
29. El proceso de la reivindicación 1 donde dicho compuesto de fórmula II se prepara mediante:

a) la combinación de un compuesto de fórmula IV:



IV

con un compuesto de fórmula V:



V

donde L^1 es un grupo saliente, para formar una mezcla; y

b) la adición de una base a dicha mezcla, formando de ese modo el compuesto de fórmula II.

30. El proceso de la reivindicación 29 donde dicha base es sal C_{1-6} alcóxido, amida de un metal alcalino, hidruro de un metal alcalino, carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino.

31. El proceso de la reivindicación 29 donde dicha base es el *t*-butóxido de potasio.

32. El proceso de la reivindicación 29 donde dichas combinación y adición se llevan a cabo en un disolvente.

97

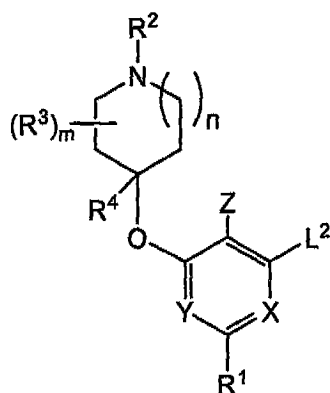
33. El proceso de la reivindicación 32 donde dicho disolvente comprende el tetrahidrofurano.
34. Los procesos de la reivindicación 29 donde dicha adición se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 10° C.

5

35. El proceso de la reivindicación 29 donde L¹ es halo.

36. El proceso de la reivindicación 29 donde L¹ es Cl.

- 10 37. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II:



II

donde:

15

X es N o CR⁷;

Y es N o CR⁸;

20

Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbamimidoilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₈ diacilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ diaquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₂₋₆ dialquilsulfonilamino, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilcarboxamida, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxycarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro, o tetrazolilo; donde dicho C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄

30

haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R¹ es H, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiletilo, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carboxamida, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio o hidroxilo;

R² es -R²², -CR²³R²⁴C(O)-R²², -C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)-R²², -CR²³R²⁴C(O)NR²⁵-R²², -NR²⁵C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)NR²³-R²², -NR²³C(O)-R²², -C(O)O-R²², -OC(O)-R²², -C(S)-R²², -C(S)NR²³-R²², -NR²³C(S)-R²², -C(S)O-R²², -OC(S)-R²², -CR²³R²⁴-R²² o -S(O)₂-R²²;

R³ es C₁₋₃ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, carboxi, ciano, C₁₋₃ haloalquilo o halógeno;

R⁴ es H, C₁₋₈ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo, donde dicho C₁₋₈ alquilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alcoxi, C₃₋₇ cicloalquilo o heteroarilo;

R₇ y R₈ son cada uno, independientemente, H, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiletilo, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carboxamida, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio o hidroxilo;

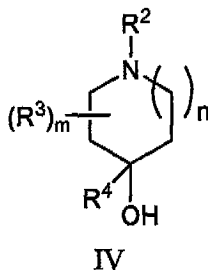
n es 0 ó 1;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

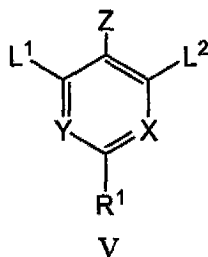
L² es un grupo saliente;

que comprende:

a) la combinación de un compuesto de fórmula IV:



con un compuesto de fórmula V:



donde L¹ es un grupo saliente, para formar una mezcla; y

b) la adición de una base a dicha mezcla mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de aproximadamente la temperatura ambiente, formando de ese modo dicho compuesto de fórmula II.

- 5 38. El proceso de la reivindicación 37 donde dicha adición se lleva a cabo mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de aproximadamente 0 °C (273 °K).
39. El proceso de la reivindicación 37 donde dicha base es sal de C₁₋₆ alcóxido, amida de un metal alcalino, hidruro de un metal alcalino, carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino.
- 10 40. El proceso de la reivindicación 37 donde dicha base es el *t*-butóxido de potasio.
41. El proceso de la reivindicación 37 donde dichas combinación y adición se llevan a cabo en un disolvente.
- 15 42. El proceso de la reivindicación 41 donde dicho disolvente comprende el tetrahidrofurano.
43. El proceso de la reivindicación 37 donde dicha mezcla se enfría a una temperatura entre aproximadamente -15 °C (258 °K) y aproximadamente -10 °C (263 °K) antes de dicho adición.
- 20 44. El proceso de la reivindicación 37 donde L¹ es halo.
- 25 45. El proceso de la reivindicación 37 donde L¹ es Cl.

100

100

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RESOLUCIÓN

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-77069

notificado el 4 de marzo de 2011, para que se pronunciara acerca de las objeciones efectuadas a la falta de definición, sustento y concisión del capítulo reivindicatorio y falta de novedad de la solicitud, de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 30 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, respectivamente.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados.

RESUELVE:

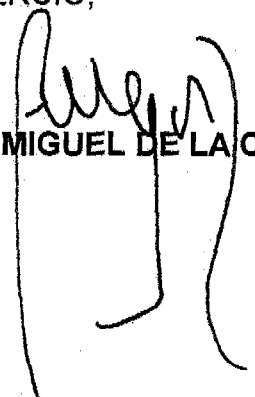
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención "PROCESOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-PIRIMIDIN-4-ILOXI)PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de Arena Pharmaceuticals Inc., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 08 JUL 2011

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora.
Alicia Lloreda Ricaurte.
Calle 72 No. 5 -83 Piso 5.
Bogotá D.C.

Elaboró: Mario Andrés Carvajalino. MAC
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo.
Aprobó: José Luis Londoño F. JLL



No. 07-077069- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:45:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 60
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

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

102

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

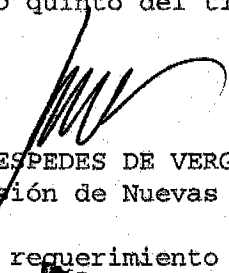
REFERENCIA	Radicación No.	7 77069
	Solicitud internacional	PCT/US2006/000565
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13103

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 2 OCT. 2007
adpall