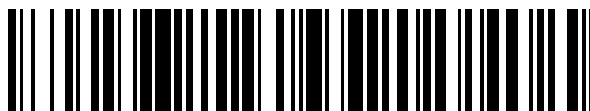


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 952**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07868992 .4**
96 Fecha de presentación: **05.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **COMPUESTOS BICÍCLICOS Y USO COMO ANTIDIABÉTICOS.**

30 Prioridad:
06.12.2006 US 868789 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
GLAXOSMITHKLINE LLC
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

72 Inventor/es:
FANG, Jing;
TANG, Jun;
CARPENTER, Andrew J.;
PECKHAM, Gregory;
CONLEE, Christopher R.;
DU, Kien S.;
KATAMREDDY, Subba Reddy y
CHAUDER, Brian Andrew

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 374 952 T3

DESCRIPCION

Compuestos bicíclicos y uso como antidiabéticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento y prevención de trastornos metabólicos, que incluyen diabetes mellitus (tipo I y tipo II), obesidad, y trastornos relacionados, y también incluye métodos para fabricar composiciones farmacéuticas que los contienen, y a usos terapéuticos de tales compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una amenaza siempre creciente para la salud de los seres humanos. Por ejemplo, en los Estados Unidos las estimaciones actuales mantienen que aproximadamente 16 millones de personas padecen de diabetes mellitus.

15 La diabetes tipo I, también conocida como diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM), es provocada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas que producen insulina, y necesita de la administración regular de insulina exógena. Sin insulina las células no pueden absorber el azúcar (glucosa), que ellas necesitan para producir energía. Los síntomas de diabetes tipo I comienzan usualmente en la niñez o en los adultos jóvenes. Con frecuencia, la gente busca ayuda médica porque están gravemente enfermos debido a síntomas repentinos de alta concentración de azúcar en sangre (hiperglucemia).

20 La diabetes tipo II, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), se manifiesta por la incapacidad de regular adecuadamente la concentración de glucosa en sangre. La diabetes tipo II puede caracterizarse por un defecto en la secreción de insulina o por resistencia a la insulina, es decir, quienes padecen diabetes tipo II tienen demasiada poca insulina o no pueden usar efectivamente la insulina. La resistencia a la insulina se refiere a la incapacidad de los tejidos del cuerpo de responder apropiadamente a la insulina endógena. La resistencia a la insulina se desarrolla debido a factores múltiples, que incluyen la genética, obesidad, edad, y a tener una alta concentración de azúcar en sangre durante largos períodos de tiempo. La diabetes tipo II, algunas veces llamada diabetes que se inicia en el adulto o en la edad madura, puede desarrollarse a cualquier edad, pero la mayor parte de las veces aparece durante la edad adulta. Sin embargo, la incidencia de diabetes tipo II en niños está aumentando.

25 En los diabéticos, la cantidad de glucosa se acumula en la sangre y en la orina provocando excesivas ganas de orinar, sed, hambre y problemas con el metabolismo de las grasas y las proteínas. Si no se trata, la diabetes mellitus puede provocar complicaciones que amenacen la vida, que incluyen ceguera, fallo renal y enfermedades del corazón.

30 La diabetes tipo II justifica aproximadamente el 90-95% de los casos de diabetes, matando aproximadamente 193,000 residentes en EE.UU. cada año. La tipo diabetes II es la séptima causa principal de todas las muertes. En las sociedades occidentales, la diabetes tipo II afecta actualmente al 6% de la población adulta esperándose que la frecuencia mundial crezca a razón de 6% por año. Aunque hay ciertos rasgos hereditarios que pueden predisponer a individuos particulares a desarrollar diabetes tipo II, la fuerza impulsora que está detrás del actual aumento de la incidencia de la enfermedad es el aumento del estilo de vida sedentario, la dieta y la obesidad actualmente predominantes en los países desarrollados. Aproximadamente el 80% de los diabéticos con diabetes tipo II tienen un sobrepeso significativo. Como se advirtió anteriormente, un creciente número de jóvenes están desarrollando la enfermedad. La diabetes tipo II está actualmente reconocida como una de las mayores amenazas para la salud del ser humano en el siglo 21.

35 La diabetes tipo II se trata actualmente a varios niveles. Un primer nivel de terapia es a través del uso de la dieta y/o del ejercicio, solos o en combinación con agentes terapéuticos. Tales agentes pueden incluir insulina o agentes farmacéuticos que disminuyen la concentración de glucosa en sangre. Aproximadamente, el 49% de los individuos con diabetes tipo II requieren medicación oral, aproximadamente el 40% de los individuos requieren inyecciones de insulina o una combinación de inyecciones de insulina y medicación oral, y aproximadamente el 10% de los individuos pueden usar dieta y ejercicio solos.

45 Las terapias actuales para la diabetes mellitus incluyen: insulina; compuestos que favorecen la secreción de insulina, tales como sulfonilureas, los cuales aumentan la producción de insulina por las células β pancreáticas; efectores que disminuyen la concentración de glucosa, tales como metformina, los cuales reducen la producción de glucosa en el hígado; agentes activantes del receptor- γ activado por el factor proliferante de los peroxisomas (PPAR- γ), tales como las tiazolidinonas, el cual potencia la acción de la insulina; y agentes inhibidores de α -glucosidasa los cuales interfieren con la producción de glucosa en los intestinos. Sin embargo, hay deficiencias asociadas con los tratamientos actualmente disponibles, que incluyen episodios hipoglucémicos, ganancia de peso, pérdida de respuesta a la terapia en el tiempo, problemas gastrointestinales y edema.

55 Hay varias áreas hacia las que se está dirigiendo la investigación con el fin de llevar nuevas y más efectivas terapias al mercado. Por ejemplo, la investigación en curso incluye explorar una reducción de la producción excesiva de

glucosa hepática, potenciando la ruta mediante la cual la insulina transmite su señal a las células tal que absorban la glucosa, reforzando la secreción de insulina estimulada por la glucosa por las células β pancreáticas, y teniendo como dianas la obesidad y los problemas asociados con el metabolismo y la acumulación de grasas.

Una diana particular es GPR119. GPR119 es un miembro de la familia de las rodopsinas de receptores acoplados a proteínas G. Además del identificador "GPR119", existen varios otros identificadores, que incluyen, pero no se limitan a, RUP 3, Snorf 25, 19 AJ, GPR 116 (que se cree es erróneo), AXOR 20, y PS1. GPR119 es expresada en regiones gastrointestinales de ser humano y en los islotes de ser humano. Se ha demostrado que la activación de GPR119 estimula la cAMP intracelular y conduce a la secreción de insulina y de GLP-1 dependiente de la glucosa. Véase, T. Soga et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 326 (2005) 744-751, incorporada a la presente memoria por referencia con respecto a un comprensible antecedente de GPR119.

En la diabetes tipo 2, se mantiene la acción de GLP-1 sobre las células β , aunque se reduce la secreción de GLP-1 en sí misma. Por lo tanto, más recientemente gran parte de la investigación se ha centrado en GLP-1. Los estudios muestran efectos que disminuyen la concentración de glucosa además de la capacidad de GLP-1 para estimular la secreción de insulina dependiente de la glucosa, que incluyen, pero no se limitan a, la inhibición de la liberación de la hormona glucagón tras las comidas, la reducción de la velocidad a la cual los nutrientes son absorbidos en la corriente sanguínea, y la reducción de la absorción de la comida. Los estudios demuestran que los tratamientos que aumentan GLP-1 pueden por lo tanto usarse para una variedad de afecciones y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales, enfermedades inflamatorias, psicosomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas que incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2), síndrome metabólico, obesidad, control del apetito y saciedad, pérdida de peso, estrés, inflamación, isquemia miocárdial/lesión por reperfusión, enfermedad de Alzheimer, y otros trastornos del sistema nervioso central.

Sin embargo, el uso de GLP-1 exógena en el tratamiento clínico está muy limitado debido a su rápida degradación por la proteasa DPP-IV. En la bibliografía se ha informado de múltiples compuestos que mimetizan a GLP-1 en el desarrollo de la diabetes tipo 2, todos son péptidos modificados, los cuales muestran semividas más largas que el GLP-1 endógeno. Por ejemplo, el producto vendido con el nombre comercial de BYETTA® es el primer agente aprobado por la FDA de esta nueva clase de medicaciones. Sin embargo, estos compuestos miméticos requieren inyección. Es deseable una medicación oral que sea capaz de elevar la secreción de GLP-1. Actualmente están oralmente disponibles agentes inhibidores de DPP-IV, los cuales dan lugar a una elevación del GLP-1 intacto, tal como la sitagliptina, comercializada con el nombre comercial JANUVIA®. No obstante, una molécula que pueda estimular la secreción de GLP-1 proporcionaría un efecto terapéutico. Una molécula que estimulara tanto la secreción de GLP-1 como la secreción de insulina por medio de efectos sobre las células L y efectos directos sobre las células β sería muy prometedora para la terapia de la diabetes tipo 2.

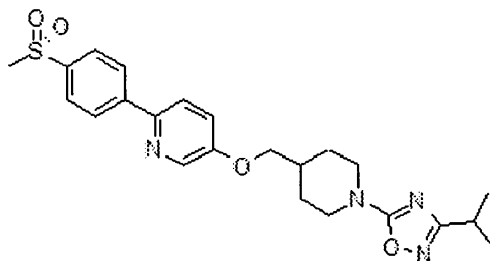
La presente invención identifica agentes agonistas de GPR119 que aumentan la eliminación de glucosa en parte a través de la elevación de GIP, GLP-1, e insulina. Por otra parte, los estudios demuestran que los agentes agonistas GPR119, tales como los compuestos de la presente invención, pueden estimular a las incretinas independientemente de la glucosa. GIP and GLP-1 son péptidos, conocidos como incretinas, secretados por las células enteroendocrinas K y L, respectivamente, en respuesta a la ingestión de nutrientes, y tienen una amplia variedad de efectos fisiológicos que han sido descritos en numerosas publicaciones en las dos décadas pasadas. Véanse, por ejemplo, Bojanowska, E. et al., *Med. Sci. Monit*, 2005, Aug 11 (8): RA271-8; Perry, T. et al., *Curr. Alzheimer Res.*, 2005, July 2(3): 377-85; y Meier, J.J. et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2005, Mar-Apr; 21(2): 91-117 (cada una incorporada a la presente memoria por referencia con respecto a una comprensión de los antecedentes de las incretinas). Por otra parte, aunque los mecanismos que regulan la secreción de GLP-1 no están claros, el rápido aumento inicial de GLP-1 tras una comida puede dar lugar a la estimulación hormonal de aferentes neuronales que implican a GIP. Véase, por ejemplo, J.N. Roberge and P.L. Brubaker, *Endocrinology* 133 (1993), pp. 233-240 (incorporada a la presente memoria por referencia con respecto a tal enseñanza). Además, aumentos posteriores de GLP-1 pueden implicar la activación directa de células L por nutrientes en el intestino delgado distal y el colon. GIP y GLP-1 son potentes agentes estimulantes de la capacidad del cuerpo de producir insulina en respuesta a concentraciones elevadas de azúcar en sangre. En la diabetes tipo 2, los pacientes muestran una menor respuesta a GIP pero no a GLP-1, con respecto a su capacidad de estimular la secreción de insulina. El mecanismo que está detrás de la menor respuesta a GIP no está claro ya que los diabéticos tipo 2 retienen la sensibilidad a la administración de GIP mediante bolo pero no por infusión continua (Meier et al. 2004 *Diabetes* 53 S220-S224). Por otra parte, estudios recientes con un derivado ácido graso de GIP de actuación durante largo tiempo mostraron efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la glucosa en ratones ob/ob tras 14 días de tratamiento (Irwin N. et al. (2006) *J. Med. Chem.* 49, 1047-1054).

Los agentes agonistas de GPR119 pueden ser de valor terapéutico para la diabetes y afecciones asociadas, particularmente diabetes tipo II, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, y aterosclerosis.

En la patente de EE.UU. 5.231.184 se describen piridazinas, que incluyen los números de compuesto 145, 152, 153 y 163 que tienen 4 anillos.

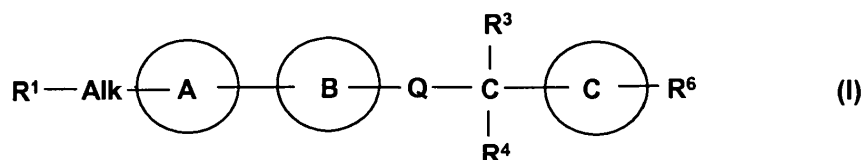
Sumario de la presente invención

Se proporciona un compuesto 5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina,



5 (de aquí en adelante denominado compuesto A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto A cae dentro del alcance de la fórmula de referencia (I):

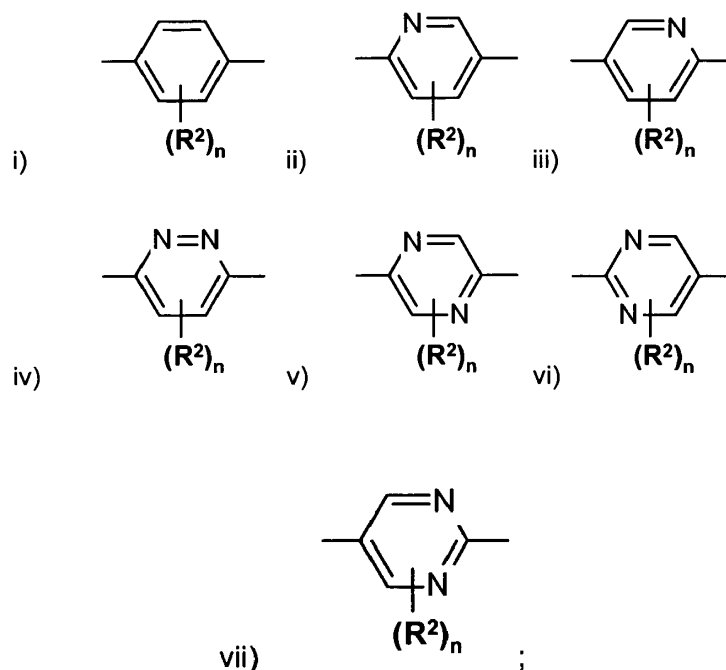


en la que

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, F_3C- , $NC-$, $HO-$, $Ar-$, R^7S- , $R^7S(O)-$, $R^7S(O)_2-$, $R^7NHS(O)_2-$, R^7 (alquilo de C_{1-5}) $NS(O)_2-$, $R^7C(O)-$, $R^7OC(O)-$, $R^8R^9NS(O)_2-$, $R^7NHC(O)-$, $R^8R^9NC(O)-$, $R^7S(O)_2NH-$, y $R^7C(O)NH-$;

Alk es un enlace directo o un grupo alquileno de 1 a 3 átomos de carbono;

Los anillos A y B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:



R^2 es un reemplazamiento de un átomo de hidrógeno y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-OH$, alquilo de C_{1-5} , cicloalquilo de C_{3-7} , y

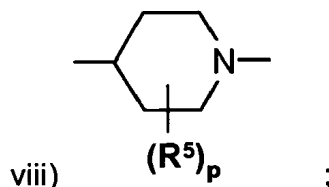
alcoxilo de C₁₋₅;

n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

Q es -O-, -S-, -NH-, -NR⁷-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

5 R³ y R⁴ son independientemente -H, alquilo de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇, o alquilo de C₁₋₅ sustituido por un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, o R³ y R⁴ son alquilo y se combinan para formar un anillo de 3-7 miembros;

El anillo C es:



10 R⁵ es un reemplazamiento para un hidrógeno del anillo y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇, y alquilo de C₁₋₅ sustituido por un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

• p es 0, 1, 2, ó 3;

R⁶ es -C(O)C(O)R⁷-, -C(O)OR¹⁰-, -C(O)R¹⁰-, -S(O)₂- alquilo de C₁₋₅, -S(O)₂-cicloalquilo de C₃₋₇, -S(O)₂NR⁸R⁹-, Ar-, -CH₂Ar-, -C(O)NH-alquilo de C₁₋₅-, -C(O)NH-cicloalquilo de C₃₋₇-, -C(O)NH-alquilo de C₁₋₅-Ar, o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

15 alquilo de C₁₋₅,

cicloalquilo de C₃₋₇;

fenilo,

fenilo(alquilenilo de C₁₋₄),

un grupo heterocíclico de anillos de 3-7 miembros, y

20 alquilo de C₁₋₅ sustituido por un grupo heterocíclico de un anillo de 3-7 miembros,

los miembros de cuyo grupo pueden además estar opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, -OH, alcoxilo de C₁₋₅, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, -NR⁸R⁹-, o -C(O)NR⁸R⁹;

25 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇-, C(O)O-alquilo de C₁₋₅ y un grupo heterocíclico de 3-7 miembros o R⁸ y R⁹ son alquilo y se combinan juntos para formar un anillo que tiene 4 a 7 átomos en el anillo y que opcionalmente contiene un heterogrupo seleccionado de -O-, -NH-, y -N-(alquilenilo de C₁₋₅) y en el que dicho anillo que tiene 4 a 7 átomos en el anillo está opcionalmente sustituido por oxo;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

alquilo de C₁₋₅,

30 alquilenilo de C₁₋₅,

cicloalquilo de C₃₋₇, y

Ar,

los miembros de cuyo grupo pueden además estar opcionalmente sustituidos por un halógeno,

-OH, alquilo de C₁₋₅, alcoxilo de C₁₋₅, -Ar, -CH₂Ar o -C(O)NR⁸R⁹; y

35 Ar es arilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, el cual puede estar sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CF₃, alquilo de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇-, -CN-, -OR⁷-, -NR⁸R⁹-, y -NO₂.

Las realizaciones de la invención incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención (es decir, el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); y un compuesto de la invención para usar como una sustancia terapéutica activa.

5 Un aspecto de la invención es un compuesto de la invención para usar en el tratamiento (que incluye la profilaxis) de enfermedades y afecciones mediadas por GPR119.

Un aspecto de la invención es un compuesto de la invención para usar en el tratamiento (que incluye la profilaxis) de trastornos o afecciones metabólicas, tales como la diabetes y/o la obesidad.

10 Un aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento (que incluye la profilaxis) de trastornos o afecciones metabólicas, tales como la diabetes y/o la obesidad.

15 Con referencia a la fórmula (I) se describe en términos conocidos y apreciados por los expertos en la técnica. Para facilitar la referencia, de aquí en adelante se definen ciertos términos. Sin embargo, el hecho de que ciertos términos se definan no se debería considerar indicativo de que los términos definidos se usen de una manera incongruente con el significado habitual o, de manera alternativa, que cualquier término que no esté definido sea indeterminado o no se usa dentro del significado habitual y aceptado. Más bien, se cree que todos los términos usados aquí describen la invención de forma que alguien de experiencia habitual pueda apreciar el alcance de la presente invención. Las siguientes definiciones se dan para clarificar los términos y expresiones definidas.

20 "Alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, por ejemplo de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, terc-butilo, isopentilo y n-pentilo.

Un número específico de átomos en un grupo, tales como átomos de carbono, se representará mediante, por ejemplo, la frase "alquilo de C_x-C_y" la cual se refiere a un grupo alquilo que contiene el número especificado de átomos de carbono.

25 "Alqueno" se refiere a un resto hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal o ramificada, por ejemplo de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, tales como vinilo y alilo.

"Alquileno" se refiere a un resto hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal o ramificada, por ejemplo de aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, que incluye metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

30 "Cicloalquilo" se refiere a un resto anillo hidrocarburo cíclico alifático monovalente, por ejemplo de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo" incluye un sistema de anillos condensados en el que un anillo cicloalquilo, tal como un anillo de ciclopentilo, está condensado con un anillo aromático, en la presente memoria un anillo arilo, tal como un anillo de benceno, para formar grupos tales como el indano.

35 "Heterocíclico" se refiere a un sistema monovalente de anillos mono o policíclico, por ejemplo de aproximadamente 3 a 12 miembros, el cual puede ser aromático, no tener ninguna insaturación, o puede contener uno o más grados de insaturación, que contiene 1 ó más heteroátomos que incluyen N, O y/o S, que incluye N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Tales anillos pueden estar condensados a uno o más otros anillos heterocíclicos o de cicloalquilo. Tales sistemas de anillo condensados incluyen un anillo heterocíclico saturado (tal como a un anillo de pirrolidina) condensado con un anillo aromático, tal como un anillo de benceno para formar grupos tales como indolina. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piridina, pirrolidina, morfina, tetrahidrotiopirano, y tetrahidrotiofeno.

"Arilo" se refiere a un sistema monovalente de anillos de benceno o a un sistema de anillos condensados de benceno, por ejemplo de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono, tales como sistemas de anillos antraceno, fenantreno, o naftaleno, que incluyen fenilo, 2-naftilo y 1-naftilo.

45 "Heteroarilo" se refiere a un sistema monovalente monocíclico de anillos aromáticos, por ejemplo de 5 a 7 miembros, o un sistema condensado bicíclico de anillos aromáticos que comprende dos anillos aromáticos que contienen uno o más N, S, y/o O átomos, que incluye N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos, que incluye furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, bencimidizolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

"Alcoxi" y "alcoxil" se refiere a un grupo -O-alquilo monovalente.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Los compuestos de la fórmula de referencia (I) pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo.

Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura, presión, o en ambas, y también puede ser el resultado de variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por varias características físicas tales como patrones de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

- 5 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser capaces de existir como estereoisómeros por tener un átomo de carbono quiral, un azufre de un grupo sulfóxido o un doble enlace, mediante lo cual los compuestos pueden existir como enantiómeros R o S o isómeros E o Z.

- 10 Las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales del compuesto de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos. Sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. En la preparación de compuestos de esta invención pueden ser útiles otras sales que no son farmacéuticamente aceptables.

- 20 Están incluidos dentro del alcance de la fórmula de referencia (I) los solvatos de los compuestos de la fórmula representada. "Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de la fórmula de referencia (I), o una de sus sales derivadas fisiológicamente funcionales) y un disolvente. Tales disolventes no deben interferir en la actividad biológica del soluto. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y ácido acético.

- 25 Una "cantidad efectiva" quiere decir la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, por ejemplo, por un investigador o médico.

- 30 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Para usar en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto A así como de sus sales, pueden administrarse como materia prima. Además, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

- 35 Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades efectivas del compuesto A o una de sus sales, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, y no ser nocivo(s) para el receptor de la composición farmacéutica.

- 40 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye administrar un compuesto A o una de sus sales, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores. La especie, la edad y el peso del receptor, la afección concreta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración son todos factores a considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz debe fijarse en última instancia según el criterio del médico o veterinario que aplica el tratamiento. Una cantidad efectiva del compuesto A para el tratamiento de seres humanos u otros mamíferos que padecen de trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad debe estar, en general, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor (mamífero) por día. Más usualmente, la cantidad eficaz debería estar en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad exacta por día sería por lo general desde 7 hasta 700 mg. Esta cantidad se puede administrar en una dosis única por día o en varias subdosis (tales como dos, tres, cuatro, cinco, o más) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. La cantidad efectiva de una sal, solvato, o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales, puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto A *per se*. Dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas en la presente memoria y para la profilaxis.

- 55 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, como ejemplo no limitante, 0,5 mg a 1 g del compuesto A, dependiendo de la afección a tratar, la vía de administración y la edad, peso y afección del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria

de un ingrediente activo. Tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el o los vehículos o el o los excipientes.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol o agua. En general, se preparan polvos desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y mezclando con un vehículo farmacéutico apropiado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

20 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, líquida o en suspensión y encapsulando con gelatina o con algún otro material de recubrimiento apropiado. Se pueden añadir a la mezcla antes de la encapsulación agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula. También pueden incorporarse a la mezcla agentes ligantes, lubricantes, desintegrantes, y agentes colorantes. Ejemplos de ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los agentes desintegradores incluyen almidón, metil celulosa, agar, bentonita y goma xantano.

30 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o triturando, añadiendo un lubricante y disgregante, y presionando para proporcionar comprimidos. Se puede preparar una mezcla en polvo mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente. Los ingredientes opcionales incluyen ligantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, o polivinilpirrolidona, retardantes de disolución tales como parafina, aceleradores de la absorción tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por vía húmeda con un agente ligante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzando su paso a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimir siendo el resultado bloques formados imperfectamente que se rompen formando gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir la adherencia a las matrices que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de carbohidrato o material polimérico, y un revestimiento de abrillantado de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes unidades de dosificación.

45 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria, de forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular en general dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilen-sorbitol-éteres, conservantes; aditivos aromatizantes tales como aceite de menta, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

50 Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración por vía oral. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo recubriendo el material en forma de partículas con polímeros o ceras, o incluyéndolo en los mismos.

55 El compuesto A y sus sales, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración tipo liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

El compuesto A y sus sales también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que acoplan las moléculas del compuesto.

Los compuestos se pueden acoplar también con polímeros solubles como vehículos de fármacos seleccionados. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamidafenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ε-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles, o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se pueden aplicar como una pomada o crema tópica. Cuando se formula como una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base para pomadas parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, se puede formular el ingrediente activo en una crema con una base para cremas de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas en el ojo incluyen los colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas y colutorios.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros. El polvo se administra de la manera en la que se toma rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal del polvo mantenido cerca de la nariz desde un recipiente. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como pulverizaciones nasales o gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos de partículas finas o vahos, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados con dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o aerosoles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estéril, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyecciones improvisadas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

45 El compuesto A y sus sales, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. El compuesto A y el o los otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse conjunta o separadamente y, cuando se administran separadamente, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto A y del o los otros agentes farmacéuticamente activos y la cadencia relativa de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación del compuesto A o una de sus sales con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación por administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas distintas que incluye cada una uno de los compuestos. De manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera secuencial, en la que se administra en primer lugar un agente de tratamiento, y el otro en segundo lugar, o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana o
50
55 lejana en el tiempo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de una variedad de trastornos y afecciones. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento o profilaxis de esos trastornos o afecciones. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con la dieta, el ejercicio, la insulina, un agente reforzante sensibilizador de la insulina, un agente inhibidor de la absorción de la glucosa, una biguanida, un agente reforzante de la secreción de la insulina, un agente inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de la insulina, un antagonista de los receptores del glucagón, un agente estimulante de los receptores quinasa de la insulina, un agente inhibidor de la tripeptidilo peptidasa II, un agente inhibidor de la dipeptidilo peptidasa IV, un agente inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1 B, un agente inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista de AXOR 109, un agente inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un agente inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un agente inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un agente inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un agente inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido-1 semejante al glucagón, un análogo del péptido-1 semejante al glucagón, un agonista del péptido-1 semejante al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un agente inhibidor de la aldosa reductasa, un agente inhibidor de la formación avanzada de productos finales de la glucosilación, un agente inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un agente inhibidor del transcrito del factor NF- κ B, un agente inhibidor de la lipido peroxidasa, un agente inhibidor de la N-acetilada- α -enlazada-ácido-dipeptidasa, el factor de crecimiento I semejante a la insulina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de los nervios, un derivado de la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un agente inhibidor de la hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista de β_3 -adrenoceptores, un agente inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de los receptores de las hormonas tiroideas, un agente inhibidor de la absorción del colesterol, un agente inhibidor de las lipasas, un agente inhibidor de las proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales, un agente inhibidor de la lipoxigenasas, un agente inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un agente inhibidor de la escualeno sintasa, un agente reforzante de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un agente secuestrante de los ácidos biliares, un agente inhibidor de los cotransportadores de los ácidos biliares/sodio, un agente inhibidor de las proteínas de transferencia del colesterol, un agente supresor del apetito, un agente inhibidor de la enzima que convierte a la angiotensina, un agente inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un agente inhibidor de la enzima que convierte a la endotelina, un antagonista de los receptores de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensor, un agente bloqueante de la actividad simpática, un agente antihipertensor que actúa centralmente, un agonista de los α_2 -adrenoceptores, un agente antiplaquetas, un agente inhibidor de la síntesis del ácido úrico, un agente uricosúrico, y un agente alcalinizador urinario.

De aquí en adelante se describen compuestos ejemplo; sin embargo, una combinación dentro del alcance de la presente invención no debe estar limitada por esta descripción específica. Más bien, está contemplada cualquier combinación dentro de la competencia de los expertos en la técnica. Además, este listado de compuestos ejemplo incluye los compuestos libres, así como sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales.

Como agentes reforzantes de la insulina, se ilustran agentes agonistas de los receptores- γ activados por el factor proliferante de los peroxisomas tales como troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, darglitazona, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona, y NIP-221, agentes agonistas de los receptores- α activados por el factor proliferante de los peroxisomas tales como GW-9578 y BM-170744, agentes agonistas de los receptores- α/γ activados por el factor proliferante de los peroxisomas tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158, y DRF-MDX8, agentes agonistas de los receptores retinoides X tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros agentes reforzantes de la sensibilidad a la insulina tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los agentes reforzantes de la sensibilidad a la insulina pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, el trastorno del metabolismo de los lípidos o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa o la hiperinsulinemia. Se cree que tales compuestos mejoran la alteración de la transducción de señales de la insulina en los tejidos periféricos y que refuerzan la absorción de la glucosa en los tejidos desde la sangre, lo que conduce a una disminución de la concentración de glucosa en la sangre.

Como agentes inhibidores de la absorción de la glucosa, se ilustran, por ejemplo, los agentes inhibidores de la α -glucosidasa tales como la acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglital, MDL-25.637, camiglibosa y MDL-73,945, y los agentes inhibidores de la α -amilasa tales como AZM-127. Los agentes inhibidores de la absorción de la glucosa pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la tolerancia deteriorada a la glucosa. Se cree que tales compuestos inhiben la digestión gastrointestinal enzimática de los carbohidratos contenidos en los alimentos, e inhiben y/o retrasan la absorción de la glucosa en el cuerpo.

Como biguanidas, se ilustran fenformina, buformina, metformina, o semejantes. Las biguanidas pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más

preferiblemente para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa o la hiperinsulinemia. Se cree que tales compuestos disminuyen la concentración de glucosa en la sangre mediante efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis hepática, efectos acelerantes sobre la glucólisis anaeróbica en tejidos o efectos que mejoran la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.

- 5 Como agentes reforzantes de la secreción de la insulina, se ilustran la tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glipiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina de sodio, glipinamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida, nateglinida, mitiglinida de calcio hidrato, repaglinida o semejantes. Además, los agentes reforzantes de la secreción de la insulina incluyen agentes activantes de la glucoquinasa tales como RO-28-1675.
- 10 Los agentes reforzantes de la secreción de la insulina pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia deteriorada a la glucosa. Se cree que tales compuestos disminuyen la concentración de glucosa en la sangre actuando sobre las células β pancreáticas y reforzando la secreción de la insulina.

- 15 Como agentes inhibidores de SGLT2, se ilustran los compuestos descritos en las Publicaciones de Patente Japonesa Nos. Hei 10-237089 y 2001-288178, y en las Publicaciones Internacionales Nos. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872 WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573 y WO 03/99836. Además, también se ilustran los agentes inhibidores identificados como GW869682. Los agentes inhibidores de SGLT2 pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, la obesidad o la hiperinsulinemia. Se cree que tales compuestos disminuyen la concentración de glucosa en la sangre inhibiendo la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal del riñón.
- 20

- Como insulinas o análogos de la insulina, se ilustran la insulina de ser humano, la insulina derivada de animales, los análogos de insulina de ser humano o de insulina derivada de animales. Estas preparaciones pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia deteriorada a la glucosa.
- 25

- La AXOR109, también conocida como TGR5, BG37, M-BAR, o hGPCR19, es un receptor acoplado a proteínas G de ácidos biliares que se expresa principalmente en monocitos/macrófagos, el pulmón, el bazo y el tracto intestinal. Los agentes agonistas de AXOR109 pueden usarse para la diabetes mellitus, el estrés, la obesidad, el control del apetito y la saciedad, la enfermedad de Alzheimer, las inflamaciones y las enfermedades del sistema nervioso central. Se cree que los agentes agonistas de AXOR109 moderan la concentración de glucosa en la sangre estimulando la liberación de GLP-1 desde las células enteroendocrinas.
- 30

- Como agentes antagonistas de los receptores del glucagón, se ilustran BAY-27-995 y NNC-92-1687; como estimulantes de los receptores quinasa de la insulina, se ilustran TER-17411, L-783281 y KRX-613; como agente inhibidor de la tripeptidilo peptidasa II, se ilustra UCL-1397; como agentes inhibidores de la dipeptidilo peptidasa IV, se ilustran la vildagliptina, la sitigliptina, la denagliptina, la saxagliptina, TSL-225 y P-32/98; como agentes inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B, se ilustran PTP-112, OC-86839 y PNU-177496; como agentes inhibidores de la glucógeno fosforilasa, se ilustran NN-4201 y CP-368296; como agentes inhibidores de la fructosa-bisfosfatasa, se ilustra R-132917; como agentes inhibidores de la piruvato deshidrogenasa, se ilustra AZD-7545; como agentes inhibidores de la gluconeogénesis hepática, se ilustra FR-225659; como análogos del péptido-1 semejante al glucagón, se ilustran la exendina-4 y CJC-1131; como agentes agonistas del péptido 1 semejante al glucagón, se ilustran AZM-134 y LY-315902; y como amilina, análogos de la amilina o agentes agonistas de la amilina, se ilustra el acetato de pramlintida. Estos fármacos, agentes inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, D-quirositol, agentes inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y péptido-1 semejante al glucagón pueden usarse para la diabetes, la tolerancia deteriorada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia deteriorada a la glucosa.
- 35
- 40
- 45

- Como agentes inhibidores de la aldosa reductasa, se ilustran gamolenato de ascorbilo, tolrestato, epalrestato, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestato, sorbinilo, ponalrestato, risarrestato, zenarrestato, minalrestato, metosorbinilo, AL-1567, imirrestato, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestato, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811 y lindolrestato. Los agentes inhibidores de la aldosa reductasa pueden usarse para las complicaciones diabéticas. Se cree que tales compuestos inhiben la aldosa reductasa y disminuyen la excesiva acumulación intracelular de sorbitol en la ruta acelerada de los polioles la cual está en continuo estado hiperglucémico en los tejidos en complicaciones diabéticas.
- 50

- Como agentes inhibidores de la formación de los productos finales de la glucosilación se ilustran la piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 y el hidrocloreuro de pimagedina. Los agentes inhibidores de la formación de los productos finales avanzados de la glucosilación pueden usarse para las complicaciones diabéticas. Se cree que tales compuestos inhiben la formación de productos finales avanzados de la glucosilación los cuales están acelerados en estado hiperglucémico continuo en la diabetes y disminuyen el daño celular.
- 55

Como agentes inhibidores de la proteína quinasa C, se ilustran LY-333531 y midostaurina. Como agentes inhibidores de la proteína quinasa C pueden usarse para las complicaciones diabéticas. Se cree que tales

compuestos inhiben la actividad de la proteína quinasa, la cual se acelera en un estado hiperglucémico continuo en pacientes diabéticos.

Como antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, se ilustra el topiramato; como antagonistas de los canales del sodio, se ilustran, hidrocloreto de mexiletina y oxcarbazepina; como agente inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, se ilustra el dextipotam; como agente inhibidor de la lípido peroxidasa, se ilustra el tirilazad mesilato; como agente inhibidor *de la N*-acetilada- α -enlazada-ácido-dipeptidasa, se ilustra GPI-5693; y como derivados de la carnitina, se ilustran carnitina, hidrocloreto de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina y ST-261. Estos fármacos, el factor de crecimiento I semejante a la insulina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, los análogos del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de los nervios, la uridina, la 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, el bimocromol, la sulodexida e Y-128 pueden usarse para las complicaciones diabéticas.

Como antiidiarréicos o catárticos, se ilustran poliocarbofil de calcio, tanato de albúmina y subnitrito de bismuto. Estos fármacos pueden usarse para la diarrea, el estreñimiento o afecciones similares que pueden acompañar a la diabetes o a otros trastornos metabólicos.

Como agentes inhibidores de la hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa, se ilustran cerivastatina de sodio, pravastatina de sodio, lovastatina, simvastatina, fluvastatina de sodio, atorvastatina de calcio hidrato, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina de calcio, rosuvastatina de calcio, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, cirivastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089 y bervastatina. Los agentes inhibidores de la hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa pueden usarse para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis. Se cree que tales compuestos disminuyen la concentración de colesterol en la sangre inhibiendo a la hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa.

Como derivados del ácido fibríco se ilustran bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofibríco, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 o semejantes. Los derivados del ácido fibríco pueden usarse para la hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis. Se cree que tales compuestos activan a la lipoproteína lipasa hepática y refuerzan la oxidación de los ácidos grasos, lo que conduce a la disminución de la concentración de triglicéridos en la sangre.

Como agentes agonistas de los β_3 -adrenoceptores, se ilustran BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353 (solabegrón), N-5984, GW-2696 y YM178. Los agentes agonistas de los β_3 -adrenoceptores pueden usarse para la diabetes, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, el trastorno del metabolismo de los lípidos, la incontinencia urinaria e IBS.

Como agentes inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, se ilustran NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimiba, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimiba, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibida, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y eflucimiba. Los agentes inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa pueden usarse para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o el trastorno del metabolismo de los lípidos, y más preferiblemente para la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia. Se cree que tales compuestos disminuyen la concentración de colesterol en la sangre inhibiendo a la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.

Como agentes agonistas de los receptores de las hormonas tiroideas, se ilustran liotironina, levotiroxina de sodio y KB-2611; como agentes inhibidores de la absorción del colesterol, se ilustran la ezetimiba y SCH-48461; Como agentes inhibidores de las lipasas, se ilustran orlistat, ATL-962, AZM-131 y RED-103004; como agente inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, se ilustra etomoxir; como agentes inhibidores de la escualeno sintasa, se ilustran SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393 y ER-27856; como derivados del ácido nicotínico, se ilustran el ácido nicotínico, la nicotinamida, el nicomol, el niceritrol, el acipimox y el nicorandilo; como agentes secuestrantes de los ácidos biliares, se ilustran la colestiramina, el colestilán, el hidrocloreto de colesevelam y GT-102-279; como agentes inhibidores de los cotransportadores de sodio/ácidos biliares, 264W94, S-8921 o SD-5613; y como agentes inhibidores de las proteínas de transferencia de los ésteres de colesterol, se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705 y CP-529414. El probcol, los agentes inhibidores de las proteínas de transferencia de los triglicéridos microsomales, los agentes inhibidores de la lipoxigenasa y los agentes reforzantes de los receptores de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad pueden usarse para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o el trastorno del metabolismo de los lípidos.

Como agentes supresores del apetito, se ilustran los agentes inhibidores de la reabsorción de las monoaminas, agentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina, estimulantes de la liberación de la serotonina, agentes

agonistas de la serotonina (especialmente, agentes agonistas 5HT_{2c}), agentes inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina, estimulantes de la liberación de la noradrenalina, agentes agonistas de los α_1 -adrenoceptores, agentes agonistas de los β_2 -adrenoceptores, agentes agonistas de la dopamina, antagonistas de los receptores de los cannabinoides, antagonistas de los receptor del ácido γ -aminobutírico, antagonistas de la H₃-histamina, L-histidina, leptina, análogos de la leptina, agentes agonistas de los receptores de las leptinas, agentes agonistas de los receptores de la melanocortina (especialmente, agentes agonistas de MC3-R, agentes agonistas de MC4-R), la hormona que estimula a los α -melanocitos, el transcrito regulado por cocaína y anfetamina, la proteína mahogany, agentes agonistas de la enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, agentes agonistas de la colecistoquinina (especialmente agentes agonistas de CCK-A), la hormona que libera corticotropina, análogos de la hormona que libera corticotropina, agentes agonistas de la hormona que libera corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de la somatostatina, agentes agonistas de los receptores de la somatostatina, péptido que activa la adenilato ciclasa de la pituitaria, el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor neurotrófico ciliar, la hormona que libera tirotropina, la neurotensina, la sauvagina, los antagonistas del neuropéptido Y, los antagonistas de los péptidos opioides, los antagonistas de la galanina, los antagonistas de la hormona que concentra la melanina, los agentes inhibidores de la proteína relacionada con agouti y los antagonistas de los receptores de la orexina. Como agente inhibidor de la reabsorción de las monoaminas, se ilustra el mazindol; como agentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina, se ilustran el hidrocloreuro de dexfenfluramina, la fenfluramina, el hidrocloreuro de sibutramina, el maleato de fluvoxamina y el hidrocloreuro de sertralina; como agente agonista de la serotonina, se ilustra la (+)-norfenfluramina; como agentes inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina, se ilustran el bupropión y GW-320659; como agentes estimulantes de la liberación de noradrenalina, se ilustran rolipram y YM-992; como agentes agonistas de los β_2 -adrenoceptores, se ilustran la anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, fenilpropanolamina y clobenzorex; como agentes agonistas de la dopamina, se ilustran ER-230, doprexina y bromocriptina mesilato; como antagonista de los receptores cannabinoides, se ilustra rimonabant; como antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, se ilustra el topiramato; como antagonistas de la H₃-histamina, se ilustra GT-2394; como leptina, análogos de la leptina o agentes agonistas de los receptores de la leptina, se ilustra LY-355101; como agentes agonistas de la colecistoquinina (especialmente agentes agonistas de CCK-A), se ilustran SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854 y A-71378; y como antagonistas del neuropéptido Y, se ilustran SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01 y J-115814.

Como agentes inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina, se ilustran captopril, enalapril maleato, alacepril, delapril hidrocloreuro, ramipril, lisinopril, imidapril hidrocloreuro, benazepril hidrocloreuro, ceronapril monohidrato, cilazapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril cálcico, quinapril hidrocloreuro, espirapril hidrocloreuro, temocapril hidrocloreuro, trandolapril, zofenopril cálcico, moexipril hidrocloreuro y rentiapril. Los agentes inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina pueden usarse para las complicaciones diabéticas o para la hipertensión.

Como agentes inhibidores de la endopeptidasa neutra, se ilustran omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306 y ecadotril are. Los agentes inhibidores de la endopeptidasa neutra pueden usarse para las complicaciones diabéticas o para la hipertensión.

Como antagonistas de los receptores de la angiotensin II, se ilustran candesartán cilexetilo, candesartán cilexetil/hidrocloreotiazida, losartán de potasio, eprosartán mesilato, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809 EXP-3312, olmesartán, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423 y BR-9701. Los antagonistas de los receptores de la angiotensin II pueden usarse para las complicaciones diabéticas o para la hipertensión.

Como agentes inhibidores de la enzima que convierte a la endotelina, se ilustran CGS-31447, CGS-35066 y SM-19712; como antagonistas de los receptores de la endotelina, se ilustran L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentán de sodio, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán de sodio, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán y BMS-207940. Tales fármacos pueden usarse para las complicaciones diabéticas o para la hipertensión, y más preferiblemente para la hipertensión.

Como agentes diuréticos, se ilustran clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloreotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrano, canrenoato de potasio, espironolactona, triamtereno, aminofilina, cicletanina hidrocloreuro, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptán y conivaptán hidrocloreuro. Los fármacos diuréticos pueden usarse para las complicaciones diabéticas, la hipertensión, el fallo cardíaco congestivo o el edema, y más preferiblemente para la hipertensión, el fallo cardíaco congestivo o el edema. Se cree que tales compuestos reducen la presión sanguínea o mejoran el edema aumentando la excreción urinaria.

Como antagonistas del calcio, se ilustran aranidipina, efonidipina hidrocloreuro, nicardipina hidrocloreuro, barnidipina hidrocloreuro, benidipina hidrocloreuro, manidipina hidrocloreuro, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, amlodipina besilato, pranidipina, lercanidipina hidrocloreuro, isradipina, elgodipina, azelnidipina,

lacidipina, vatanidipina hidroclicloruro, lemdildipina, diltiazem hidroclicloruro, clentiazem maleato, verapamil hidroclicloruro, S-verapamil, fasudil hidroclicloruro, bepridil hidroclicloruro y gallopamil hidroclicloruro; como agentes antihipertensores vasolidadores, se ilustran indapamida, todralazina hidroclicloruro, hidralazina hidroclicloruro, cadralazina, budralazina o semejantes; como agentes bloqueantes simpáticos, se ilustran amosulalol hidroclicloruro, terazosin hidroclicloruro, 5 bunazosin hidroclicloruro, prazosin hidroclicloruro, doxazosin mesilato, propranolol hidroclicloruro, atenolol, metoprolol tartrato, carvedilol, nipradilol, celiprolol hidroclicloruro, nebivolol, betaxolol hidroclicloruro, pindolol, tercatolol hidroclicloruro, bevantolol hidroclicloruro, timolol maleato, carteolol hidroclicloruro, bisoprolol hemifumarato, bopindolol malonato, nipradilol, penbutolol sulfato, acebutolol hidroclicloruro, tilisolol hidroclicloruro, nadolol, urapidil y indoramin; como 10 agentes antipertensores que actúan centralmente, se ilustra la reserpina; y como agentes agonistas de α_2 -adrenoceptores, se ilustran clonidina hidroclicloruro, metildopa, CHF-1035, guanabenz acetato, guanfacina hidroclicloruro, moxonidina, lofexidina, y talipexol hidroclicloruro. Estos fármacos pueden usarse para la hipertensión.

Como agentes antiplaquetas, se ilustran ticlopidina hidroclicloruro, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, sarpogrelato hidroclicloruro, dilazep dihidroclicloruro, trapidil, beraprost sodio y aspirina. Los agentes antiplaquetas pueden usarse para la aterosclerosis o para el fallo cardíaco congestivo.

15 Como agentes inhibidores de la síntesis del ácido úrico, se ilustran allopurinol y oxipurinol; como agentes uricosúricos, se ilustran la benzbromarona y el probenecid; y como agentes alcalinizantes urinarios, se ilustran hidrógeno carbonato de sodio, citrato de potasio y citrato de sodio. Estos fármacos pueden usarse para la hiperuricemia o la gota.

20 Como se advirtió, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o pueden combinarse con otras terapias médicas para tratar y/o prevenir una variedad de trastornos y afecciones. Más particularmente, las enfermedades y afecciones o trastornos metabólicos, tales como la diabetes, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipos I y II, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, arterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, y otras afecciones tales como la apoplejía.

25 El compuesto A puede fabricarse mediante una variedad de métodos. Los métodos sintéticos generales para la fórmula de referencia (I) se ponen de manifiesto más adelante seguidos por una descripción de síntesis ejemplo de compuestos específicos como se ilustra en los ejemplos.

30 En los ejemplos descritos a continuación, se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan según métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, incorporado aquí como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto, usando métodos que son evidentes para los especialistas en la técnica. La selección de procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de los compuestos de la fórmula de referencia (I).

35 Los especialistas en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la fórmula de referencia (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles, e incluye no solamente los compuestos racémicos, sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto en forma de un único enantiómero, se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, mediante resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente, o mediante métodos cromatográficos quirales conocidos en la técnica. La 40 resolución del producto final, un intermedio o un material de partida, puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds by E.L. Eliel, S.H. Wilen, y L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los nuevos compuestos de la presente invención deben prepararse por cualquier procedimiento sintético específico descrito en la presente memoria.

45 **Sección experimental**

Los símbolos y convenciones usados en las siguientes descripciones de procedimientos, esquemas, y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

50 A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas están expresadas en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, a menos que se advierta lo contrario. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de los restos en las fórmulas de referencia (II) a (XXVIII) son como se definieron anteriormente para la fórmula de referencia (I) y LG representa un grupo saliente tal como hidroxilo. Las abreviaciones y definiciones incluyen HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión), LC-MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas), NMR (resonancia magnética nuclear), NMP (1-metil-2-pirrolidinona), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); TFA (ácido trifluoroacético); DMF (dimetilformamida); DIAD (azodicarboxilato de di-isopropilo); DME (1,2-dimetoxietano) THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido); MeOH (metanol); EtOH (etanol); Et₃N (triethylamina); AcOH (ácido acético); NMP (1-metil-2-

pirrolidinona); AcOEt (acetato de etilo); aq (acuoso); y *m*-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico); Tr (tiempo de retención); DAST (Trifluoruro de (dietilamino)azufre); Boc₂O (dicarbonato de di-*tert*-butilo).

Los espectros ¹H-NMR se registraron en un instrumento Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un Varian Unity-400, o un General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ).

- 5 Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), o bs (singlete ancho).

Los espectros de masas se obtuvieron en espectrómetros de masas Micromass Platform o ZMD de Micromass Ltd., Altrincham, R.U., usando Ionización Química Atmosférica (APCI) o Ionización por Electronebulización (ESI).

- 10 Las reacciones con microondas se llevaron a cabo usando un equipo Emrys™ Optimizer / Smith Synthesizer de Biotage usando protocolos estándar que son conocidos en la técnica.

La estereoquímica absoluta de los sulfóxidos enantiopuros quirales se determinó usando Dicroísmo Circular Vibracional (VCD), una técnica espectroscópica capaz de asignar fiablemente la estereoquímica absoluta (Freedman et al., Chirality, 2003, 15:743-758). Los espectros experimentales de VCD fueron adquiridos usando un espectrómetro BioTools Chiral/R™ VCD equipado con un modulador fotoelástico dual (PEM) y operando a una resolución de 4 cm⁻¹ en la región del infrarrojo medio (2000-800 cm⁻¹).

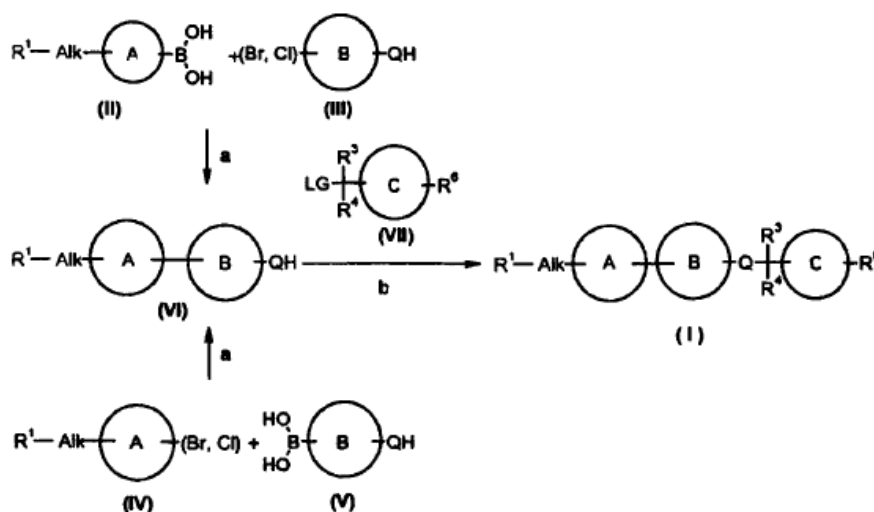
- 15

Las configuraciones absolutas fueron asignadas comparando la señal (+/-) de un banda VCD intensa a 954 cm⁻¹ en los espectros experimentales de VCD con la señal de la correspondiente banda en los espectros de referencia. Se sabe que el signo (+/-) de esta banda VCD es un muy buen diagnóstico de la estereoquímica absoluta del grupo metil sulfínilo aromático (Stefens, P.J. et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 3671).

- 20

Esquemas Sintéticos

Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) $Pd(PPh_3)_4$ ó $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3 , DME, calentamiento; b) Ph_3P , DIAD, THF; o K_2CO_3 , DMF, calentamiento.

- 25 Los compuestos basados en anillos biarilo pueden prepararse siguiendo el esquema sintético general 1. Una reacción de acoplamiento Suzuki en las condiciones: a) entre un ácido aril-borónico sustituido (II) y un bromuro de arilo o haluro de heteroarilo (bromuro o cloruro) apropiadamente sustituido (III) puede proporcionar el compuesto de (VI). Para las condiciones de la reacción de Suzuki, véanse N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147-168; y A. Suzuki, en Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, F. Diederich and P.J. Stang., Eds.; Wiley-VCH: Nueva York, 1998, 49-97. Los compuestos de la fórmula de referencia (VI) también pueden prepararse vía una reacción de acoplamiento de Suzuki similar entre (IV) y (V) en las condiciones a).

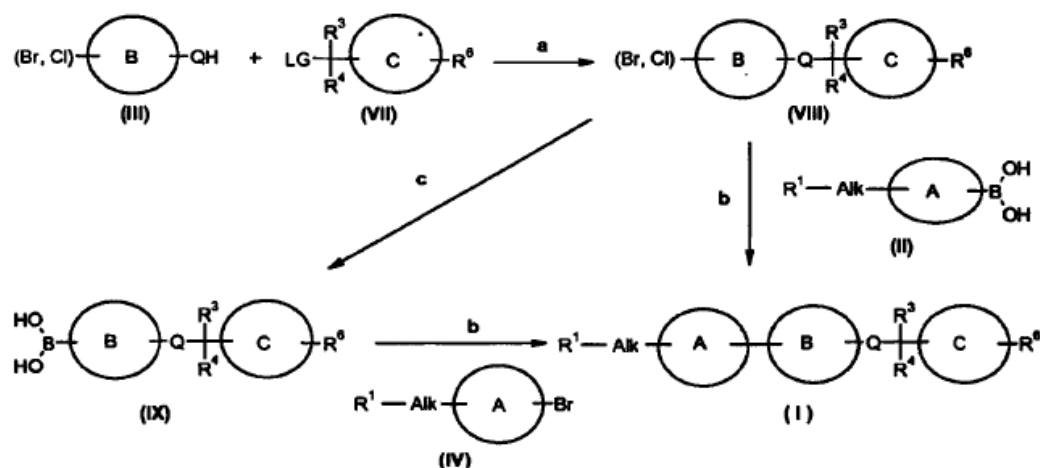
- 30

Cuando Q es -O-, el compuesto (VI) puede reaccionar con un intermedio (VII) en el que LG es HO- en las condiciones b) de la reacción de Mitsunobu para dar el compuesto de la fórmula de referencia (I), véase Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1, y para una revisión de la reacción de Mitsunobu véase D.L. Hughes Organic Reactions 42, 335. El tratamiento del compuesto (VI) con un compuesto intermedio de la fórmula de referencia (VII) en la que LG- es

- 35

mesilo en las condiciones b) en presencia de una base (tal como K_2CO_3) en DMF también puede proporcionar el compuesto de referencia (I). Para la formación del mesilato (VII) a partir de su correspondiente alcohol, véase R.K. Crossland and K.L. Servis, J. Org. Chem., 1970, 35, 3195-3196. Para las condiciones de reacción para el desplazamiento del mesilato, véase P.J. Gilligan, et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4344-4361.

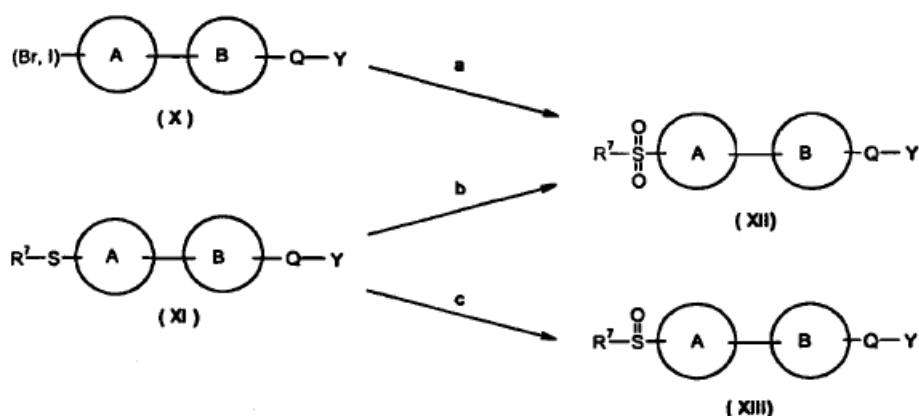
Esquema 2



Reactivos y condiciones: a) Ph_3P , DIAD, THF; o K_2CO_3 , DMF, calentamiento; b) $Pd(PPh_3)_4$ ó $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3 , DME, calentamiento; c) (i) $nBuLi$, $-78^\circ C$; (ii) $B(O-iPr)_3$; (iii) HCl .

Un enfoque sintético alternativo para fabricar compuestos de la fórmula de referencia (I) se muestra en el esquema 2. El compuesto (VIII) puede fabricarse a partir de (III) y el alcohol (VII) en el que $LG-$ es $HO-$ usando las condiciones a) de la reacción de Mitsunobu, o a partir de (III) y el mesilato (VII) en la que $LG-$ es mesilo, en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 . Un acoplamiento de Suzuki de (VIII) con un ácido borónico (II) puede proporcionar un compuesto de la fórmula de referencia (I) usando las condiciones de reacción relacionadas con el esquema 1 sumariadas como b). Alternativamente, el bromuro (VIII) puede convertirse en el ácido borónico (IX) en las condiciones c), el cual puede entonces acoplarse con el bromuro (IV) para dar (I) en las condiciones b) del acoplamiento de Suzuki. Para la formación de ácidos borónicos a partir de bromuros, véanse Yuichi Kobayashi, et al., Eur. J. Org. Chem., 2000, 3825-3834 y Weijie Li, et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 5394-5397.

Esquema 3



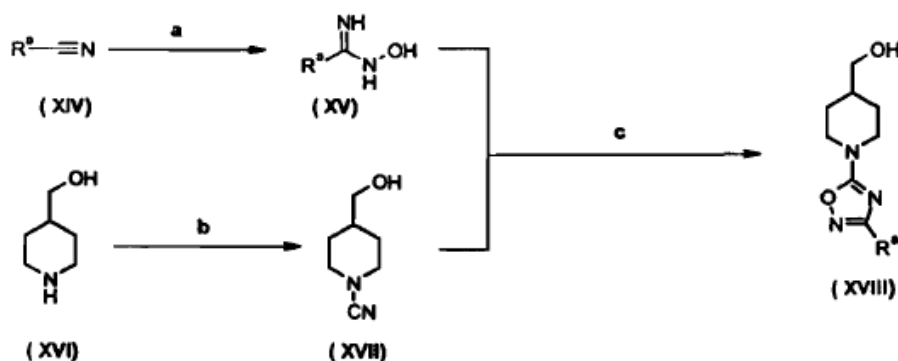
Reactivos y condiciones: a) CuI , L-prolina, $NaOH$, R^7SO_2Na , DMSO, $110^\circ C$, o CuI , $NaOH$, R^7SO_2Na , DMSO, $120^\circ C$; b) Oxone®, acetona (con o sin $MeOH$), agua; c) H_2O_2 al 30% 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

Pueden introducirse sulfonas que están dentro de la definición de R^1 en el anillo "A" usando un precursor que contiene un grupo sulfona, tal como (II) o (IV) en el esquema 1 y el esquema 2. Además, siguiendo el esquema 3, el compuesto (XII) que contiene un grupo sulfona puede obtenerse a través de la sulfonación del compuesto (X) usando una sal sustituida del ácido sulfinico en presencia de CuI representada como a), véanse W. Zhu and D. Ma., J. Org. Chem., 2005, 70, 2696-2700, y K.R. Campos, et al., J. Org. Chem., 2005, 70, 268-274, para la conversión de haluros de arilo o alquilo en las correspondientes sulfonas. En segundo lugar, el sulfuro (XI), tras la oxidación con Oxone®, también da el compuesto (XII), sumariado como b), véase I.K. Khanna, et al., J. Med. Chem., 1997, 40,

1619-1633. El compuesto (XI) también puede tratarse, como se resume por c), con un oxidante tal como H_2O_2 acuoso al 30% en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol para dar el sulfóxido racémico (XIII), véase K.S. Ravikumar, et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 2937-2940. Los sulfóxidos racémicos pueden separarse usando métodos de HPLC quiral para dar los enantiómeros puros o enriquecidos (R y S).

- 5 En el esquema 3, Y es -H o $-\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)\text{-Anillo C-R}^6$ mediante lo cual (XII) y (XIII) son tipos de (VI) y (I), respectivamente.

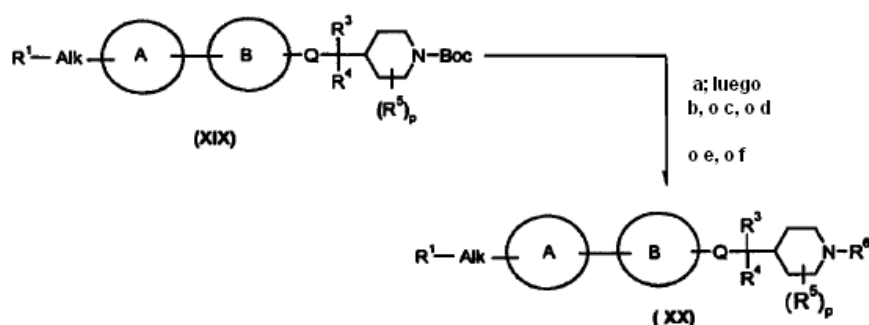
Esquema 4



Reactivos y condiciones: a) H_2NOH , H_2O , EtOH, reflujo; b) (i) NaHCO_3 , H_2O , CH_2Cl_2 , 0°C ; (ii) CNBr , CH_2Cl_2 , 0°C a TA; c) (i) ZnCl_2 1N en éter, EtOAc, TA; (ii) HCl conc., EtOH, reflujo.

- 10 El compuesto intermedio de referencia (XVIII) puede fabricarse según el esquema 4. Manteniendo a reflujo el alquil nitrilo (XIV), en el que R^3 es alquilo o cicloalquilo, con hidroxilamina en etanol y agua da N-hidroxi alquilimidamida (XV). El tratamiento de 4-hidroximetil piperidina (XVI) con bromuro de cianógeno da N-ciano piperidina (XVII). La reacción de acoplamiento de (XV) y (XVII) en presencia de ZnCl_2 daría lugar a la formación de N-oxadiazol 4-hidroximetil piperidina (XVIII) después de tratamiento ácido, la cual puede usarse subsiguientemente como un compuesto de la fórmula de referencia (VII), en el esquema 1 y el esquema 2. Para las condiciones de reacción, véase R.M. Jones, et al., documento WO 2005/121121A2.
- 15

Esquema 5



Reactivos y condiciones: a) TFA, CH_2Cl_2 , o HCl , dioxano; b) RSC(=O)Cl , base, CH_2Cl_2 ; o ROCOCl , base, CH_2Cl_2 ; o RCOCl , Et_3N , CHCl_3 ; o RSO_2Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; o ArCH_2X , base, CH_3CN , microondas 120°C para crear grupos $-\text{C(O)OR}^{10}$, $-\text{C(O)R}^{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ o $-\text{CH}_2\text{Ar}$ como R^6 ; c) R-N=C=X (X es O o S), disolvente para crear grupos $-\text{C(O)NHR}^{10}$ o $-\text{C(S)NHR}^{10}$ como R^6 ; d) α -halo heteroarilos, base, calentamiento para crear grupos $-\text{Ar}$ como R^6 ; e) (i) CNBr , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (ii) $\text{H}_2\text{NOH-HCl}$, EtOH, reflujo; (iii) RCO_2H , TBTU, HOBT, DIPEA, RT a 110°C , o fosgeno cloruro de iminio, Et_3N , dicloroetano, 85°C para crear oxadiazol como R^6 ; f) o ArCHO , resina de cianoborohidruro, HOAc catalítico, CH_2Cl_2 para crear varios grupos $-\text{CH}_2\text{Ar}$ como R^6 .

20 $-\text{C(S)NHR}^{10}$ como R^6 ; d) α -halo heteroarilos, base, calentamiento para crear grupos $-\text{Ar}$ como R^6 ; e) (i) CNBr , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (ii) $\text{H}_2\text{NOH-HCl}$, EtOH, reflujo; (iii) RCO_2H , TBTU, HOBT, DIPEA, RT a 110°C , o fosgeno cloruro de iminio, Et_3N , dicloroetano, 85°C para crear oxadiazol como R^6 ; f) o ArCHO , resina de cianoborohidruro, HOAc catalítico, CH_2Cl_2 para crear varios grupos $-\text{CH}_2\text{Ar}$ como R^6 .

25

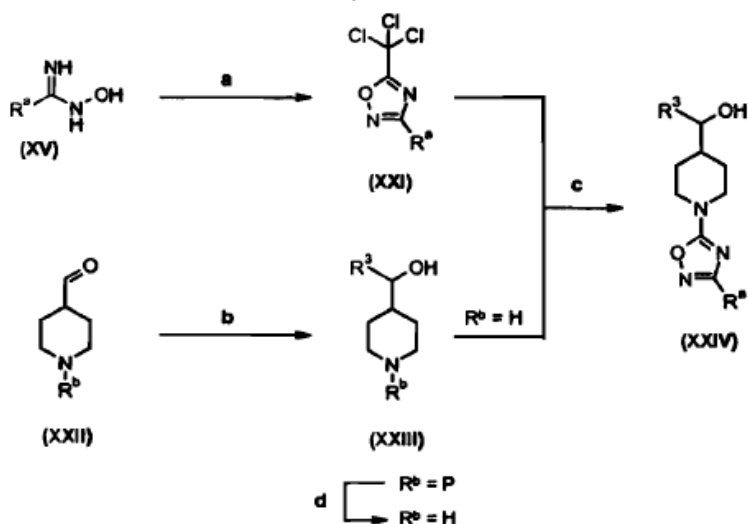
Pueden introducirse varios grupos en R^6 de la fórmula de referencia (XX) mediante una secuencia que implica la desprotección de un grupo protector adecuado, tal como un grupo Boc en el compuesto (XIX), con TFA o HCl , resumido como a). Una vez desprotegido, esto puede seguirse por reacción con una variedad de electrófilos, que

incluyen pero no se limitan a, haluros de bencilo o haluros semejantes al de bencilo, cloroformatos, cloruros de acilo y de sulfonilo representados como b), isocianatos y tioisocianatos representados como c) y α -halo heteroarilos representados como d). Las reacciones con electrófilos pueden realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o DMSO en condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

El compuesto (XIX) desprotegido también puede hacerse reaccionar con bromuro de cianógeno para dar el correspondiente derivado cianoamina el cual puede a su vez convertirse en un heterociclo, que incluye pero no se limita a, un oxadiazol, sumariado como e). Para la síntesis de 3-amino-1,2,4-oxadiazol, véase R. Cadilla, et al., documento W02003/74495A1. Para la síntesis de 3,5-diamino-1,2,4-oxadiazol, véase E. Cohnen and B. Armah, documento US4446142A1. Para una revisión de la síntesis de tetrazoles, véase R.J. Herr, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3379-3393. Para la síntesis de tetrazoles, véase G. Bohnart, et al., documento W02007/087443A2.

Alternativamente, los compuestos (XX) en los que R^6 es $ArCH_2-$ pueden fabricarse a partir del compuesto desprotegido (XIX) y aril aldehídos usando un protocolo de aminación reductiva con resina de cianoborohidruro/AcOH, sumariado como f).

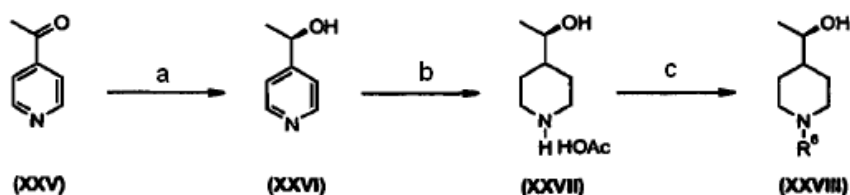
Esquema 6



Reactivos y condiciones: a) $Cl_3CC(O)Cl$ [o $(Cl_3CCO)_2O$], piridina, CH_2Cl_2 , $-15^\circ C$; b) R^3MgBr en éter o THF CH_2Cl_2 , -78 a $0^\circ C$; c) (XXI), MeOH, TA; d) cuando $R^b = CBz$: H_2 , Pd/C, EtOH.

Los compuestos intermedios (XXIII) y (XXIV) pueden fabricarse según el esquema 6. El tratamiento de N-hidroxi alquilimidamida (XV) con cloruro de tricloroacetilo o su anhídrido relacionado en piridina y diclorometano a baja temperatura da el compuesto intermedio (XXI). La adición Grignard de un grupo alquilo al aldehído (XXII) da el alcohol secundario como un racemato. Cuando $R^b = H$, el acoplamiento de (XXIII) con el compuesto intermedio (XXI) en metanol a temperatura ambiente da (XXIV). La preparación del derivado NH de (XXIII) puede conseguirse mediante la eliminación del grupo R^b , siempre que sea un grupo protector (P) adecuado, tal como un carbamato de bencilo (CBz), usando condiciones de hidrogenolisis (hidrógeno, Pd/C, disolvente).

Esquema 7

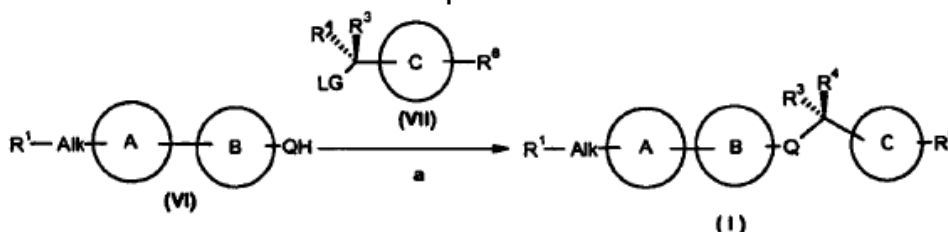


Reactivos y condiciones: a) $[N-[(1R,2R)-2-(amino-N)-12-difeniletil]-2,4,6-trimetilbencenosulfonamidato-N]cloro[(1,2,3,4,5,6-n)-1-metil-4-(1-metiletil)benceno]rutenio$, Et_3N , HCO_2H , TA; b) PtO_2 , H_2 , $HOAc$, MeOH, TA; c) (i) cuando $R^6 = C(O)O-i-Pr$: $ClC(O)O-i-Pr$, K_2CO_3 , H_2O , $0^\circ C$; (ii) (XXI), MeOH, K_2CO_3 , TA.

Los compuestos intermedios enantioenriquecidos o enantiopuros del tipo (XXVIII) pueden prepararse según el esquema 7. La 4-acetilpiridina puede reducirse enantioselectivamente con un catalizador de rutenio (véase la referencia: Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916-4917) y TEA y ácido fórmico para dar el alcohol secundario (XXVI). La reducción del anillo de piridina puede realizarse con un catalizador tipo metal de transición, tal como óxido de platino (PtO₂), en metanol y ácido acético en atmósfera de hidrógeno. La conversión del NH en un grupo adecuado (por ejemplo, un carbamato) puede conseguirse con un alquilcloroformiato en diclorometano en presencia de una base o un heterociclo usando una secuencia similar descrita en el esquema 6.

Los expertos en la técnica pueden conseguir reducciones enantioselectivas de compuestos intermedios más generales (cetonas diferentes de metil aril cetonas, tales como etil cetonas) usando métodos descritos en, pero no limitados a los dados en, revisiones sobre reducciones asimétricas; véanse: Ohkuma, Takeshi; Noyori, Ryoji. "Hydrogenation of carbonyl groups," Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement 2004, 1, 1-41; y Noyori, Ryoji; Hashiguchi, Shohei. "Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes," Accounts of Chemical Research 1997, 30(2), 97-102; Okana, K.; Murata, K.; Ikariya, T. "Stereoselective synthesis of optically active pyridyl alcohols via asymmetric transfer hydrogenation of pyridyl ketones," Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9277; Noyori, R; Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York, 1994 Capítulo 2.

Esquema 8



Reactivos y condiciones: a) Ph₃P, DIAD, THF; o K₂CO₃, DMF, calentamiento.

Los compuestos basados en anillos biarilo enantioenriquecidos o enantiopuros del tipo (I) pueden prepararse siguiendo el esquema sintético general 8. Como se ha descrito previamente, cuando Q es -O-, el compuesto (VI) puede reaccionar con un compuesto intermedio (VII) en el que LG es HO- en condiciones de la reacción de Mitsunobu en a) para dar el compuesto de la fórmula de referencia (I), véase Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1, y para una revisión de la reacción de Mitsunobu véase D.L. Hughes Organic Reactions 42, 335. El tratamiento del compuesto (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en la que LG- es mesilo en las condiciones a) en presencia de una base (tal como K₂CO₃) en DMF también puede proporcionar el compuesto (I). Esta secuencia transcurre con inversión de la estereoquímica en el átomo de carbono estereogénico en ambas condiciones (LG = OH o OMs).

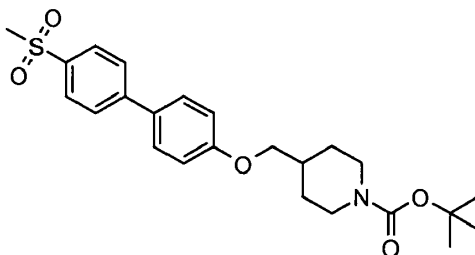
Los compuestos de la fórmula de referencia (I) también pueden prepararse de manera enantioenriquecida a través de una separación quiral de material racémico o enantioenriquecido usando, pero no limitándose a, tecnología SFC quiral preparativa. Para una revisión, véase: Christopher Welch, et al., LCGC North America January 2005, 23(1), 16 - 29.

Además de los enfoques sintéticos generales y las modificaciones estándar de los mismos como se conoce en la técnica, los compuestos de la fórmula de referencia (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar otros compuestos de la fórmula de referencia (I), tal como por conversión entre los diversos grupos R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷. Por ejemplo, véase Larock, R.C. En Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers: Nueva York, 1990.

Ejemplos

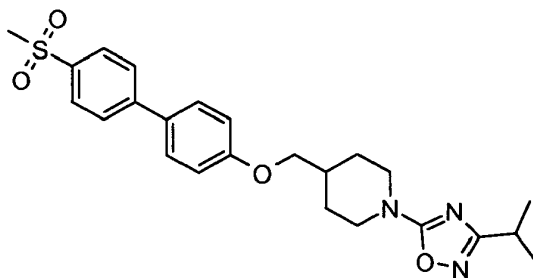
Los siguientes ejemplos específicos y ejemplos de referencia están incluidos como ilustraciones.

Ejemplo de referencia 1: 4-([4'-(Metilsulfonyl)-4-bifenil]oxi)metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Etapa 1: Se añadió ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (0,69 g, 3,40 mmol) a una disolución de 4-bromofenol (0,5 g, 2,83 mmol) en DME (25 mL), seguido por la adición de Na_2CO_3 2M (25 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,17 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un sólido blanco apagado. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 50%/hexano para dar 0,45 g (64%) de 4'-((metilsulfonyl)-4-biphenylol como un sólido blanco. Alternativamente, se preparó 4'-((metilsulfonyl)-4-biphenylol a partir de 4-bromofenil metil sulfona (2 g, 8,5 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (1,76 g, 12,75 mmol), Na_2CO_3 2M (100 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1g, 0,08 mmol) en DME (100 mL) de una manera similar a las condiciones anteriores. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,92 (s, 1 H), 3,08 (s, 3H); LRMS (ESI), m/z 249 (M+H). Etapa 2: Se enfrió a -20°C una disolución de 4'-((metilsulfonyl)-4-biphenylol (0,15 g, 0,60 mmol), N-Boc-4-piperidinametanol (0,14 g, 0,60 mmol) y Ph_3P (0,16 g, 0,66 mmol) en THF (4 mL). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 g, 94%, 0,60 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se mantuvo entre -20°C y 0°C durante 3 h, a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 40%/hexano para dar 0,20 g (74%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,97 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,70 (bs, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); LRMS (ESI), m/z 446 (M+H).

Ejemplo de referencia 2: 1-[3-(1-Metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-([4'-(metilsulfonyl)-4-biphenilil]oxi)metil)piperidina



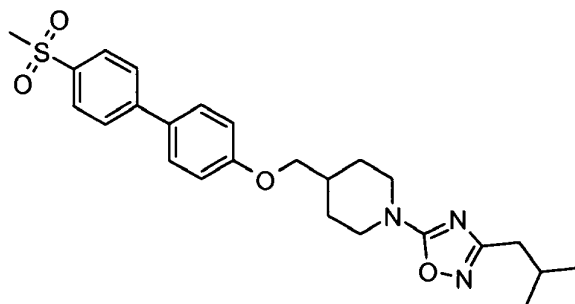
Etapa 1: Una disolución de 4-piperidinametanol (10 g, 86,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de NaHCO_3 (14,6 g, 173,6 mmol) en agua (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, y a continuación se añadió bromuro de cianógeno (3,0 M en CH_2Cl_2 , 32 mL, 95,5 mmol) a 0°C. The mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando EtOAc 0 a 100%/hexano para dar 7,88 g (65%) de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarbonitrilo como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,52 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1 H), 1,44-1,29 (m, 2H); LRMS (ESI), m/z 141 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 2-metilpropanonitrilo (10 mL, 110 mmol), hidroxilamina al 50% en agua (30 mL, 440 mmol) y etanol (50 mL) se agitó a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar N-hidroxi-2-metilpropanimidamida (11,05 g, 98%) como un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,31-2,11 (m, 1 H), 1,02 (d, 6H, J = 7,0 Hz); LRMS (ESI), m/z 103 (M+H).

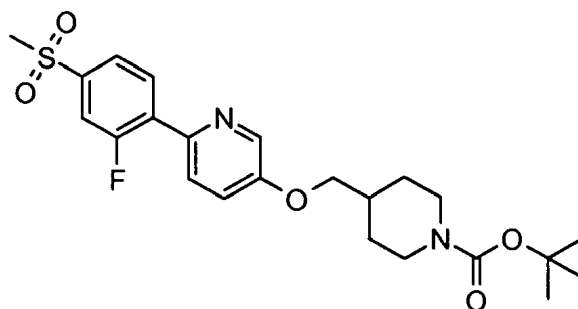
Etapa 3: Una disolución de ZnCl_2 1N en Et_2O (60,7 mL, 60,7 mmol) se añadió gota a gota en 15 min a una disolución de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarbonitrilo (7,09 g, 50,6 mmol) y N-hidroxi-2-metilpropanimidamida (6,2 g, 60,7 mmol) en EtOAc (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 min, se decantó y se trituro con Et_2O para dar un sólido blanco. El sólido se calentó en una disolución de

HCl concentrado (15 mL) y etanol (30 mL) durante 1 h. Se separó el etanol a vacío, y se añadió agua (150 mL) al residuo resultante. La mezcla se neutralizó con Na_2CO_3 , y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando EtOAc 0 a 100%/hexano para dar 4,44 g (39%) de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol como un aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,20-4,10 (m, 2H), 3,51 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 1 H), 1,36-1,19 (m, 8H); LRMS (ESI), m/z 226 (M+H). Etapa 4: Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,102 mL, 0,52 mmol) en THF (1 mL) a una disolución de 4'-(metilsulfonyl)-4-bifenilol (preparado como en el ejemplo 1, etapa 1, 100 mg, 0,40 mmol), {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol (preparado como en el ejemplo de referencia 2, etapa 3, 91 mg, 0,40 mmol) y Ph_3P (126 mg, 0,48 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (30:70 a 100:0) con TFA al 0,05% como agente modificador para dar 31 mg (17%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,22-3,03 (m, 5H), 2,96-2,85 (m, 1 H), 2,14-2,03 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz); LRMS (ESI), m/z 456 (M+H).

Ejemplo de referencia 3: 1-[3-(2-Metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-((4'-(metilsulfonyl)-4-bifenilil)oxi)metil}piperidina



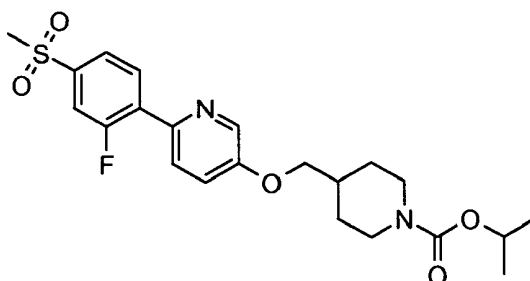
Etapa 1: Una disolución de ZnCl_2 1N en Et_2O (8,2 mL, 8,2 mmol) se añadió gota a gota en 15 min a una disolución de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarbonitrilo (ejemplo de referencia 2, etapa 1, 955 mg, 6,8 mmol), N-hidroxi-3-metilbutanimidamida (950 mg, 8,2 mmol) en EtOAc (25 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado resultante se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al aire para dar un sólido blanco. El sólido se calentó en una disolución de HCl concentrado (2,5 mL) y etanol (5 mL) durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (25 mL) al residuo resultante, se neutralizó con Na_2CO_3 , y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando MeOH 0 a 10%/CH $_2$ Cl $_2$ para dar 485 mg (30%) de 1-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol como un aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,22-4,12 (m, 2H), 3,53 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,13-2,00 (m, 1 H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 1 H), 1,39-1,23 (m, 2H), 0,96 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz); LRMS (ESI), m/z 240 (M+H). Etapa 2: Se preparó 4-[[4-(bromofenil)oxi]metil]-1-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina (334 mg, 42%) como un sólido blanco a partir de 1-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol (485 mg, 2,03 mmol), 4-bromofenol (351 mg, 2,03 mmol) y Ph_3P (640 mg, 2,44 mmol) en THF (10 mL) seguidos por azodicarboxilato de diisopropilo (0,52 mL, 2,64 mmol) de una manera similar al ejemplo de referencia 1, etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 6,76 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,79 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,41 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 2H), 0,97 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz); LRMS (ESI), m/z 394/396 (M+H). Etapa 3: Una mezcla de ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (170 mg, 0,85 mmol), 4-[[4-(bromofenil)oxi]metil]-1-[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina (334 mg, 0,85 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,07 mmol), Na_2CO_3 2M (5 mL) y DME (5 mL) se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los compuestos orgánicos se repartieron y a continuación se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (25:75 a 100:0) con TFA al 0,05% como agente modificador para dar 121 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,43 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,17-2,02 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,59-1,37 (m, 2H), 0,97 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz); LRMS (ESI), m/z 470 (M+H).

Ejemplo de referencia 4: 4-[[[6-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Etapa 1: Se preparó 4-[[[6-(4-bromo-3-piridinil)oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,88 g, 83%) como un sólido amarillo claro a partir de 2-bromo-5-hidroxipiridina (0,50 g, 2,87 mmol), N-Boc-4-piperidinametanol (0,64 g, 2,87 mmol) y Ph_3P (0,77 g, 2,87 mmol) en THF (15 mL) seguidos por azodicarboxilato de diisopropilo (0,62 g, 94%, 2,87 mmol) en THF (5 mL) de una manera similar al ejemplo de referencia 1, etapa 2. El material se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 5 a 20%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (bs, 1 H), 7,36 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,15-7,05 (m, 1 H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1 H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H); LRMS (ESI), m/z 393/395 ($\text{M}+\text{Na}$).

Etapa 2: Se preparó 4-[[[6-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,23 g, ~ 90% de pureza, 42%) como un sólido blanco a partir de ácido (4-bromo-2-fluorofenil)borónico (0,30 g, 1,36 mmol), 4-[[[6-(4-bromo-3-piridinil)oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 1,19 mmol), Na_2CO_3 2M (2 mL) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (85 mg, 0,12 mmol) en DME (4 mL) de una manera similar al ejemplo de referencia 3, etapa 3. El material se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 20%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, 1 H, $J = 2,7$ Hz), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,72 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H); LRMS (ESI), m/z 465/467 ($\text{M}+\text{H}$).

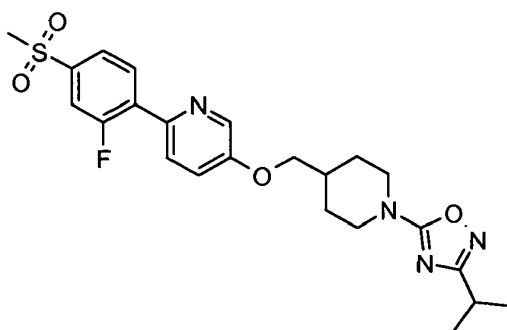
Etapa 3: Una mezcla de 4-[[[6-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,214 g, 0,46 mmol), sal sódica del ácido metanosulfónico (71 mg, 80%, 0,55 mmol), L-prolina (11 mg, 0,09 mmol), CuI (9 mg, 0,05 mmol) y NaOH (4 mg, 0,09 mmol) en DMSO (2,5 mL) se desgasificó, se purgó con N_2 y se calentó a 110°C durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 25%/CH₂Cl₂ para dar 62,5 mg (29%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 8,15-8,10 (m, 1 H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, 1 H, $J_a = 8,8$ Hz, $J_b = 2,9$ Hz), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,18 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H); LRMS (ESI), m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo de referencia 5: 4-[[[6-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1-metiletilo

Se disolvió 4-[[[6-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (preparado como en el ejemplo de referencia 4, 47 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) y se trató con TFA (0,20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se enfrió a continuación a 0°C en un baño de hielo, y se añadió diisopropiletilamina (1,0 mL), seguida por la adición de cloroformiato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 0,12 mL, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un sólido marrón claro. El producto bruto se purificó

por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 25%/CH₂Cl₂ para dar 32 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,20-8,10 (m, 1 H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, J_a = 8,8 Hz, J_b = 3,0 Hz), 4,90-4,80 (m, 1 H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,18 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 8H); LRMS (ESI), m/z 451 (M+H).

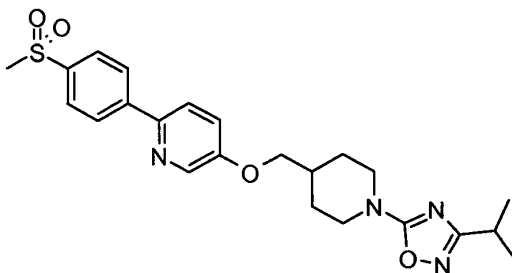
Ejemplo de referencia 6: 2-[2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]piridina



Etapa 1: Se desgasificó con N₂ una mezcla de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,42 g, 0,57 mmol) y 2-bromo-5-hidroxipiridina (1,0 g, 5,75 mmol) en DME (20 mL). Se añadió Na₂CO₃ 2M (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido 4-bromo-2-fluorobenzenoborónico (1,48 g, 6,61 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, se purgó con N₂ y se calentó a 80°C durante toda la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. Se añadió cuidadosamente HCl concentrado para ajustar el pH de la disolución acuosa a aproximadamente 8, la mezcla se filtró a través de Celite®, y la capa de EtOAc se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite marrón oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 20%/hexano para dar 0,168 g de 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-piridinol como un sólido blanco apagado. Las fracciones impuras se combinaron, se concentraron y se purificaron adicionalmente con 1:5 acetona/hexano para dar 78 mg adicionales de 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-piridinol (0,246 g totales, rendimiento 16%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,75-7,65 (m, 1 H), 7,62 (dd, 1H, J_a = 8,7 Hz, J_b = 2,1 Hz), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, 1 H, J_a = 8,5 Hz, J_b = 2,9 Hz); LRMS (ESI), m/z 268/270 (M+H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-piridinol (0,245 g, 0,91 mmol), sal sódica del ácido metanosulfónico (0,47 g, 80%, 3,66 mmol), CuI (0,70 g, 3,66 mmol) y NaOH (44 mg, 1,10 mmol) en DMSO (20 mL) se desgasificó tres veces con N₂ y se calentó a 120°C durante toda la noche. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se añadió HCl 1N para ajustar el pH de la disolución acuosa a aproximadamente 8. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite viscoso marrón claro. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 2:4:0,1 para dar 0,166 g (68%) de 6-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-piridinol como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,15-8,05 (m, 1 H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,74 (dd, 1 H, J_a = 8,6 Hz, J_b = 2,1 Hz), 7,32 (dd, 1 H, J_a = 8,6 Hz, J_b = 2,8 Hz), 3,18 (s, 3H); LRMS (ESI), m/z 268 (M+H).

Etapa 3: El compuesto del título (54 mg, 38%) se preparó como un sólido blanco a partir de 6-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-piridinol (80 mg, 0,30 mmol), 1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil]metanol (preparado como en el ejemplo de referencia 2, etapas 1-3, 71 mg, 0,30 mmol) y Ph₃P (80 mg, 0,30 mmol) en THF (3 mL) seguidos por azodicarboxilato de diisopropilo (65 mg, 94%, 0,30 mmol) en THF (1 mL) de una manera similar al ejemplo 1, etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,15-8,10 (m, 1 H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,51 (dd, 1 H, J_a = 8,8 Hz, J_b = 2,9 Hz), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,04 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,25-3,10 (m, 5H), 2,85 (septete, 1 H, J = 6,9 Hz), 2,25-2,10 (m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, J = 6,9 Hz); LRMS (ESI), m/z 475 (M+H).

Ejemplo 1: 5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil]metil)oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina

Etapa 1: Una mezcla de 2-metilpropanonitrilo (100 g, 1,45 mol), hidrocloreto de hidroxilamina (111 g, 1,59 mol) y NaOH (64 g, 1,59 mol) en EtOH (2 L) y agua (500 mL) se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar la *N*-hidroxi-2-metilpropanimidamida deseada (50 g, 34%).

Etapa 2: Una disolución de 4-piperidinametanol (140 g, 1,22 mol) en CH₂Cl₂ (1L) se trató con una suspensión de NaHCO₃ (205 g, 2,44 mol) en agua (1,4 L) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y a continuación se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en CH₂Cl₂, (1,34 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se combinó con otros lotes fabricados similarmente y se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice para dar 300 g de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarbonitrilo.

Etapa 3: Una disolución de ZnCl₂ 1N en Et₂O (182 mL, 182 mmol) se añadió a una disolución de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarbonitrilo (21,3 g, 152 mmol) y *N*-hidroxi-2-metilpropanimidamida (18,6 g, 182 mmol) en EtOAc (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 30 min, se decantó, y se trató con HCl concentrado (45 mL) y etanol (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, y se añadió agua al residuo resultante y el pH se ajustó a básico con K₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y el material obtenido se combinó con otros 9 lotes preparados similarmente y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 150 g de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol.

Etapa 4: Una disolución de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol (preparado como en la etapa 3, 174 g, 0,77 mol) y trietilamina (140 mL, 1,0 mol) en diclorometano (1 L) a 5°C se trató con una disolución de cloruro de metanosulfonyl (69 mL, 0,89 mol) en diclorometano (150 mL) en un período de 1 h. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min, y a continuación la reacción se paró rápidamente por adición de agua (400 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, y a continuación el extracto orgánico se lavó con agua (2 x 400 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se trató con heptano (1 L), se agitó durante 3 h, y el sólido resultante se recogió por filtración (se lavó con heptano) y se secó al aire para dar metanosulfonato de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metilo (219,7 g, 94%) como un sólido blanco apagado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,21-4,15 (m, 2H), 4,08 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,04 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86 (septete, 1 H, *J* = 6,9 Hz), 2,05-1,93 (m, 1 H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,26 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz); LRMS (ESI), *m/z* 304 (M+H).

Etapa 5: Una mezcla de 6-bromo-3-piridinol (36 g, 207 mmol), ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (50 g, 250 mmol), Na₂CO₃ 2M (315 mL) y DME (500 mL) se desgasificó con N₂ durante 30 min, y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (12 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (500 mL) y agua (500 mL) y se agitó durante 30 min. La reacción se filtró y el sólido se enjuagó con diclorometano y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NaOH 1N (2 x 600 mL), y a continuación se enfrió a 5°C y el pH se ajustó a ~ 8 con 6N HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración (se lavó con agua) y se secó al aire para dar un sólido amarillo. Este procedimiento se repitió y los sólidos se combinaron para dar 71,2 g (68%) de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-piridinol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,27 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H, *J* = 2,7 Hz), 8,21 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H, *J*_a = 8,7 Hz, *J*_b = 2,8 Hz), 3,21 (s, 3H); LRMS (ESI), *m/z* 250 (M+H).

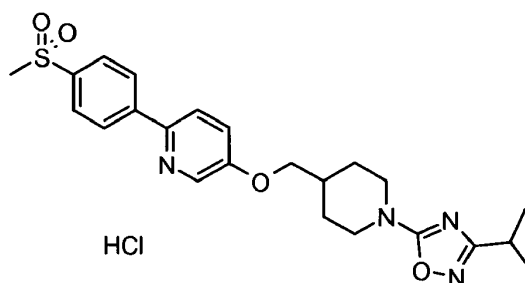
Etapa 6: Una mezcla de metanosulfonato de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metilo (82,3 g, 271 mmol), 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-piridinol (71,0 g, 285 mmol), carbonato de potasio en polvo (118 g, 855 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (750 mL) se agitó mecánicamente y se calentó a 80°C en nitrógeno durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada (3 L) y se dejó reposar durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con agua (2 x 500 mL) y se secó al aire. El sólido se tomó en diclorometano (300 mL) y metanol (500 mL). El diclorometano se separó lentamente vía evaporación en un rotavapor a 55°C. La disolución de metanol se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido cristalino resultante se filtró, se enjuagó con metanol frío y se secó a vacío a 60°C durante 18 h para dar el producto deseado (105,7 g, 84%) como un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 8,13 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 8,01 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J*_a = 8,7 Hz, *J*_b = 3,0 Hz), 4,24 (d, 2H, *J* = 13,1 Hz), 3,95 (d, 2H, *J* = 6,2

Hz), 3,17-3,04 (m, 5H), 2,94-2,84 (m, 1 H), 2,11 (bs, 1 H), 1,97 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,29 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz); LRMS (ESI), m/z 457 (M+H).

Preparación alternativa: Etapa 1: Se preparó 2-bromo-5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]piridina (220 mg, 29%) como un sólido blanco a partir de {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol (preparado como en el ejemplo de referencia 2, etapas 1-3, 348 mg, 2,0 mmol), 6-bromo-3-piridinol (348 mg, 2,0 mmol) y Ph_3P (629 mg, 2,4 mmol) en THF (5 mL) seguidos por azodicarboxilato de diisopropilo (0,51 mL, 2,6 mmol) de una manera similar al ejemplo 1, etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,08 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz); LRMS (ESI), m/z 381/383 (M+H).

Etapa 2: Se preparó 5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina (51 mg, 21%) a partir de 2-bromo-5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]piridina (220 mg, 0,52 mmol), ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (105 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 2M (5 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,04 mmol) y DME (5 mL) de una manera similar al ejemplo de referencia 3, etapa 3.

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina



Etapa 1: Una mezcla de 6-bromo-3-piridinol (7 g, 40 mmol), ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (8 g, 40 mmol), Na_2CO_3 2M (30 mL), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 g) y DME (60 mL) en atmósfera de N_2 se calentó a 80°C durante toda la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. El precipitado resultante se separó por filtración y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La fase acuosa también se concentró. Cada uno de los residuos se recrystalizó en MeOH. El material sólido de la recrystalización de la fase orgánica y las aguas madre tanto de la recrystalización en fase acuosa como en fase orgánica se combinaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en una columna de gel de sílice usando MeOH 0 a 10%/CH₂Cl₂ para dar 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-piridinol (2,9 g, 29%) como un sólido marrón.

Etapa 2: Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,175 mL, 0,89 mmol) a una disolución de 6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-piridinol (150 mg, 0,59 mmol), {1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metanol (preparado como en el ejemplo de referencia 2, etapas 1-3, 200 mg, 0,89 mmol), PPh_3 (233 mg, 0,89 mmol), y THF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de CH₃CN:H₂O (10:90 a 100:0) con TFA al 0,05% como agente modificador, a continuación se tomó en CH₂Cl₂ y se transformó en la base libre con NaHCO_3 saturado (aq) para dar 5-[(1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil)metil]oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina (220 mg) como un sólido blanco.

Etapa 3: Una mezcla del sólido blanco resultante (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (28 μL). El precipitado blanco resultante se filtró, se secó al aire, a continuación se trituró con dietil éter para dar 35 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (d, 1 H, $J = 0,7$ Hz), 8,18 (bs, 2H), 8,05 (bs, 2H), 7,83 (bs, 1H), 7,61-7,45 (m, 1 H), 4,24 (d, 2H, $J = 10,4$ Hz), 4,00 (d, 2H, $J = 0,6$ Hz), 3,21-3,03 (m, 5H), 2,89 (m, 1 H), 2,15 (d, 1 H, $J = 1,1$ Hz), 1,96 (bs, 2H), 1,50 (bs, 2H), 1,28 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz); LRMS (ESI), m/z 457 (M+H).

Ejemplo de referencia A

Efectos in vivo de agentes agonistas de GPR119 sobre la liberación de las hormonas incretinas y la homeostasis de la glucosa en ratones

Los agentes agonistas de GPR119 mejoran la tolerancia a la glucosa en ratones normales

Se mantuvieron en ayuno ratones macho C57/Bl6 de 9 semanas de edad durante 16 h y se dividieron en grupos ($n=10$) aleatoriamente para recibir vehículo (HPMC al 0,5%/Tween al 0,1%), los productos de los ejemplos de referencia 5 y 6 (30 mg/kg) o un testigo positivo (10 mg/kg), a saber, vildagliptina, un agente inhibidor de DPP-IV que

se sabe estimula a la insulina dependiente de la glucosa. El vehículo o los compuestos se administraron oralmente vía una aguja de sonar (p.o. a 10 mls/kg). El efecto de los agentes agonistas de GPR119 sobre la homeostasis de la glucosa se evaluó llevando a cabo un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT; 2 g de dextrosa por kg de peso corporal) una hora después de la administración del vehículo o de los compuestos de ensayo. Se determinó la concentración de glucosa en sangre entera antes de la administración del compuesto, inmediatamente antes y 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min después de la administración de glucosa, usando un glucómetro (Freestyle, Therasense).

La tabla 1 resume los movimientos de glucosa durante el OGTT como el área media de glucosa bajo la curva corregida con la línea base (cAUC; $\pm$ s.e.m.) de los animales en cada grupo de tratamiento. Estos resultados ilustran que los compuestos de la presente invención, como se demuestra con los productos de los ejemplos de referencia 5 y 6 el compuesto DPP-IV testigo positivo, disminuyen significativamente el área de glucosa bajo la curva (AUC) a lo largo del curso de tiempo de 120 minutos del experimento:

Tabla 1: Área de glucosa bajo la curva corregida con la línea base (cAUC) durante un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en ratones C57Bl6/J, realizado una hora después de la administración oral de los compuestos o del vehículo:

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Glucosa cAUC (mg/dL *min)	% de Vehículo	n	Valor P vs Veh
Vehículo		8718 $\pm$ 330		10	
Ej. Ref. 5	30	6884 $\pm$ 694	21 %	10	0,05
Ej. Ref. 6	30	6754 $\pm$ 286	23 %	10	0,05
Vildagliptina	10	4185 $\pm$ 455	52 %	10	0,0001

Ejemplo B

Los agentes agonistas de GPR119 elevan GIP y GLP-1 en ratones normales

Se mantuvieron en ayuno ratones macho C57/Bl6 de 10 semanas de edad durante 15 h y se dividieron en grupos (n=6-10) aleatoriamente para recibir vehículo (HPMC 0,5%/Tween 0,1%) o agentes agonistas de GPR119 de la fórmula de referencia (I) a razón de 30 mg/kg. 1 h después de la administración del compuesto se recogió sangre por punción cardiaca tras anestesia con iso-fluorano. Se colocó sangre para analizar las concentraciones en plasma de GLP-1 total y GIP total en tubos que contenían K₂-EDTA suplementado con un agente inhibidor de DPP-IV para impedir la degradación de las hormonas incretinas (concentración final de 30 μ M). La concentración de GLP-1 total se determinó usando un ensayo de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Maryland). La concentración de GIP se determinó usando un ensayo ELISA de Linco (St. Charles, Missouri). Para cada grupo de tratamiento, la tabla 2 resume las concentraciones medias en plasma de GLP-1 total ($\pm$ s.e.m.) de varios animales en cada grupo de tratamiento tal y como se indica.

Tabla 2: Concentraciones de GLP-1 total en ratones C56Bl6/J, una hora después de la administración oral de los compuestos o del vehículo:

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	GLP-1 total (pg/mL)	Valor P vs Veh	Cambio en veces vs. vehículo	n
Vehículo		2,3 $\pm$ 1,2			8
Ej. Ref. 5	30	7,5 $\pm$ 2,0	0,0001	3,3	10
Ej. Ref. 6	30	6,8 $\pm$ 1,8	0,0001	3,0	6

La tabla 3 resume las concentraciones medias en plasma de GIP total ($\pm$ s.e.m.) de varios animales en cada grupo de tratamiento tal y como se indica.

Tabla 3: Concentraciones de GLP-1 total en ratones C56Bl6/J medidas una hora después de la administración oral de los compuestos o del vehículo:

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	GIP total (pg/ml)	Valor P vs Veh	Cambio en veces vs. vehículo	n

Vehículo		83 ± 13			8
Ej. Ref. 5	30	182 ± 12	0,0001	2,2	10
Ej. Ref. 6	30	275 ± 29	0,0001	3,3	6

Revisión de los ejemplos A y B

- Estos resultados ilustran que los agentes agonistas de GPR119 de la fórmula de referencia (I), como se ilustra mediante el ejemplo de referencia 4 y el ejemplo de referencia 5, aumentan las concentraciones circulantes de GLP-1 total and GIP total 1 h después de dar el compuesto GPR119 comparados con el vehículo. El tratamiento con agentes agonistas de GPR119 dio lugar a un incremento de 3 veces de las concentraciones de GLP-1 total y 2-3 veces las de GIP total. En seres humanos tratados con un agente inhibidor de DPP-IV, el aumento de las concentraciones de GLP-1 y GIP de magnitudes similares mejora la función de las células β en pacientes con diabetes tipo 2, lo cual puede esperarse que mejore el control glucémico tras un tratamiento de largo plazo.

Referencias:

- Reimer MK, Holst JJ, Ahren B (2002) Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. Eur J Endocrinology 146(5):717-727
- Mari A, Sallas WM, He ilo, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Holst JJ, Foley JE. (2005) Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 90(8):4888-4894
- Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D (2005) Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. Diabetes, Obesity and Metabolism 7 (6): 692-698

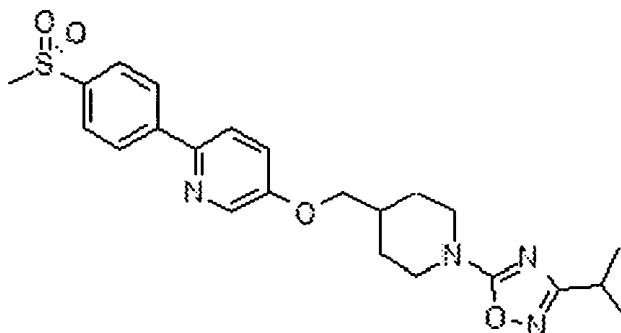
Ejemplo C

Ensayos para agentes agonistas de GPR119

- El ensayo consiste en células CHO-K1 6CRE-luciferasa que expresan establemente el receptor GPR119 de ser humano extendidas en placas a razón de 15000 células/pocillo en medio Eagle modificado por Dulbecco: Mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/F12), suero fetal de bovino (FBS) al 5%, l-glutamina 2 mM en placas de ensayo negras de 384 pocillos. El día siguiente, el medio se separó por aspiración y se reemplazó con 20 μ L de DMEM/F12, l-glutamina 2 mM (sin FBS) utilizando un equipo Matrix Multidrop. A continuación, los compuestos de ensayo (25 μ L) se pipetea en la placa de ensayo usando un equipo Packard Minitrak. A continuación, las placas se incuban durante 5 h a 37°C. En condiciones de luz tenue, se añaden a las placas 15 μ L de una disolución 1:1 que contiene SteadyLite™ y disolución salina tamponada con fosfatos de Dulbecco con CaCl₂ 1 mM y MgCl₂ 1 mM usando un equipo Matrix Multidrop. A continuación, las placas se sellan con juntas de placas transparentes autoadhesivas y la cantidad de luciferasa generada se cuantifica en un equipo Wallac Viewlux™. Este sistema de ensayo se validó usando agentes agonistas de GPR119 conocidos descritos en el documento WO2004/065380 A1. Los compuestos también se ensayan de la misma manera frente a células sin el receptor GPR119 para verificar los falsos positivos.

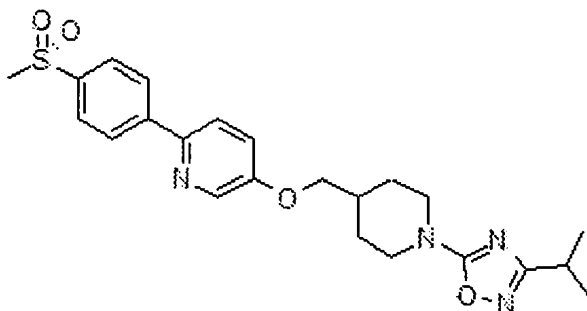
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 5-[[{1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metil)oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es 5-[[{1-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-piperidinil}metil)oxi]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridina.



3. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 ó un compuesto según la reivindicación 2, para usar como sustancia terapéutica activa.
- 10 4. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 ó un compuesto según la reivindicación 2, para usar en el tratamiento de trastornos o afecciones metabólicas.
5. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 4, en la que el trastorno o afección metabólica se selecciona de diabetes, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis.
- 15 6. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 5, en la que el trastorno o afección metabólica es diabetes.
7. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 6, en la que la diabetes es de tipo II.
- 20 8. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 5, en la que el trastorno o afección metabólica es obesidad.
9. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 5, en la que el trastorno o afección metabólica es hiperlipidemia.
10. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 5, en la que el trastorno o afección metabólica es síndrome metabólico X.
- 25 11. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 5, en la que el trastorno o afección metabólica es hipercolesterolemia.
12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 ó una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto según la reivindicación 1 ó una de sus sales farmacéuticamente aceptables con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 ó una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente terapéutico.
- 5