

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 105**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2007 E 07869989 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2111107**

54 Título: **Agonistas de receptores heterocíclicos para el tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

28.12.2006 US 877903 P

26.12.2007 US 964461

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.05.2013

73 Titular/es:

METABOLEX INC. (100.0%)

3876 BAY CENTER PLACE

HAYWARD, CA 94545, US

72 Inventor/es:

CHEN, XIN;

CHENG, PENG;

CLEMENS, L. EDWARD;

JOHNSON, JEFFREY D.;

MA, JINGYUAN;

MURPHY, ALISON;

NASHASHIBI, IMAD;

RABBAT, CHRISTOPHER J.;

SONG, JIANGAO;

WILSON, MARIA E.;

ZHU, YAN y

ZHAO, ZUCHUN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 105 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Agonistas de receptores heterocíclicos para el tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos

Antecedentes de la invención

5 La diabetes mellitus se puede clasificar en dos síndromes clínicos, diabetes mellitus tipo I y tipo II. La diabetes tipo I, o diabetes mellitus insulino dependiente, es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la pérdida extensa de células beta en los islotes de Langerhans pancreáticos (en adelante denominadas “células de los islotes pancreáticos” o “células de los islotes”), que produce insulina. Dado que estas células se destruyen progresivamente, la cantidad de insulina secretada disminuye y por último conduce a hiperglucemia (nivel anormalmente alto de glucosa en la sangre) cuando la cantidad secretada cae por debajo del nivel requerido para la euglucemia (nivel normal de glucosa sanguínea). Si bien se desconoce el desencadenante exacto para esta respuesta inmune, los pacientes con diabetes de tipo I tienen niveles elevados de anticuerpos contra células beta pancreáticas (en adelante “células beta”). Sin embargo, no todos los pacientes con niveles elevados de estos anticuerpos desarrollan diabetes de tipo I.

15 La diabetes de tipo II, o diabetes mellitus no-insulino dependiente, se desarrolla cuando las células musculares, grasas y hepáticas fracasan en responder normalmente a la insulina. Este fracaso de respuesta (denominado resistencia a insulina) puede deberse a cantidades reducidas de receptores de insulina en estas células, o a disfunción de las vías de señales dentro de las células, o ambos. Las células beta inicialmente compensan esta resistencia a insulina mediante un incremento de la producción de insulina. Con el tiempo, estas células se transforman en incapaces de producir suficiente insulina para mantener los niveles de glucosa normales, lo cual indica la progresión a diabetes de tipo II (Kahn SE, *Am. J. Med.* (2000) 108 Supl 6a, 2S-8S).

25 La hiperglucemia en ayunas que caracteriza la diabetes de tipo II ocurre como consecuencia de las lesiones combinadas de resistencia a insulina y disfunción de células beta. El defecto de las células beta tiene dos componentes: el primer componente, una elevación de la liberación de insulina basal (ocurre en la presencia de bajas concentraciones no estimuladoras de glucosa), se observa en obesos, estadios prediabéticos de resistencia a insulina y en diabetes de tipo II. El segundo componente es una falla del incremento de liberación de insulina por encima de la producción basal ya elevada como respuesta de un desafío hiperglucémico. Esta lesión está ausente en la prediabetes y parece definir la transición desde los estadios normoglucémicos de resistencia a insulina a la diabetes franca. En la actualidad no hay cura para la diabetes. Los tratamientos convencionales para diabetes son muy limitados, y centran la atención en el intento por controlar los niveles de glucosa sanguínea, a fin de minimizar o retrasar complicaciones. Los tratamientos actuales están dirigidos a la resistencia a insulina (metformina, tiazolidindionas (“TZD”)), o a la liberación de insulina desde la célula beta (sulfonilureas, exanatida). Las sulfonilureas y otros compuestos que actúan por despolarización de la célula beta, tienen el efecto secundario de la hipoglucemia, dado que causan secreción de insulina con independencia de los niveles de glucosa circulares. Un fármaco aprobado, Byetta (exanatida) estimula la secreción de insulina solo en presencia de alto nivel de glucosa, per no está disponible en forma oral y se debe inyectar. Januvia (sitagliptina) es otro fármaco aprobado recientemente, que incrementa los niveles sanguíneos de las hormonas incretinas, que incrementan la secreción de insulina, reducen la secreción de glucagón y tienen otros efectos no tan bien caracterizados. Sin embargo, Januvia y otros inhibidores de dipeptidilpeptidasas IV también pueden influir sobre los niveles tisulares de otras hormonas y péptidos, y aún no se han investigado las consecuencias a largo plazo de este efecto más amplio. Hay una necesidad no cubierta de fármacos orales que estimulen la secreción de insulina en una forma dependiente de glucosa.

45 La resistencia progresiva a insulina y la pérdida de células β pancreáticas secretoras de insulina son las principales características de diabetes de tipo II. Normalmente, una declinación de la sensibilidad a insulina en el músculo y la grasa se ve compensada por aumentos de la secreción de insulina por parte de la célula β . Sin embargo, la pérdida de la función y la masa de la célula β da por resultado y insuficiencia insulínica y diabetes (Kahn BB, *Cell* 92:593-596, 1998; Cavaghan MK, et al., *J. Clin. Invest.* 106:329-333, 2000; Saltiel AR, *Cell* 104:517-529, 2001; Prentki M y Nolan C.J. *J Clin Invest.* 116:1802-1812. (2006); y Kahn SE. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:4047-4058, 2001). Además, la hiperglucemia acelera la declinación de la función de las células β (UKPDS Group, *J.A.M.A.* 281:2005-2012, 1999; Levy J, et al., *Diabetes Med.* 15:290-296, 1998; y Zhou YP, et al., *J Biol Chem* 278:51316-23, 2003). Varios de los genes en los cuales la variación alélica se asocia con un aumento del riesgo de diabetes de tipo II se expresan selectivamente en la célula beta (Bell GI y Polonsky KS, *Nature* 414:788-791 (2001); Saxena R, et al., *Science.* (2007) Abr 26; [Epub anterior a la impresión]; y Valgerdur Steinthorsdottir, et al., *Nature Genetics* (2007) abr 26; [Epub anterior a la impresión]).

55 La secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes del páncreas es desencadenada por el incremento de los niveles de glucosa en sangre. La glucosa es captada por la célula beta principalmente mediante el transportador GLUT2 selectivo de la célula beta y el hígado (Thorens B. *Mol Membr Biol.* 2001 oct-dic; 18(4):265-73). Una vez dentro de la célula, la glucosa es fosforilada por la glucoquinasa, que es el principal sensor de glucosa en la célula beta, dado que cataliza el paso irreversible limitante de la velocidad del metabolismo de la glucosa (Matschinsky FM. *Curr Diab Rep.* 2005 jun;5(3):171-6). La velocidad de producción de glucosa-6-fosfato por parte de la glucoquinasa depende de la concentración de glucosa alrededor de la célula beta, y en consecuencia esta enzima

depende de la relación directa entre el nivel de glucosa en la sangre y la tasa global de oxidación de glucosa por la célula. Las mutaciones de la glucoquinasa producen anomalías de la secreción de insulina dependiente de glucosa en humanos, lo cual provee ulterior evidencia de que este miembro de la familia de hexoquinas juega un papel clave en la respuesta de los islotes a la glucosa (Gloyn AL, et al., *J Biol Chem*. 2005 abr 8; 280(14):14105-13. Epub 2005 ene 25). Las pequeñas moléculas activadoras de glucoquinasa incrementan la secreción de insulina y pueden proporcionar una vía para la explotación terapéutica del papel de esta enzima (Guertin KR y Grimsby J. *Curr Med Chem*. 2006; 13(15):1839-43; y Matschinsky FM, et al., *Diabetes* 2006 ene; 55(1):1-12) en diabetes. El metabolismo de la glucosa a través de la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial en última instancia da por resultado la producción de ATP, y la cantidad de ATP producida por una célula beta está relacionada directamente con la concentración de glucosa a la cual se ha expuesto la célula beta.

Las proporciones elevadas de ATP respecto de ADP que aparecen en presencia de mayores niveles de glucosa dan por resultado el cierre del canal Kir6.2 por interacción con la subunidad SUR1 del complejo del canal. El cierre de estos canales de la membrana plasmática de la célula beta da por resultado la despolarización de la membrana y la posterior activación de los canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC) (Ashcroft FM, y Gribble FM, *Diabetologia* 42:903-919, 1999; y Seino S, *Annu Rev Physiol*. 61:337-362, 1999). La entrada de ion calcio, además de la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares desencadena la exocitosis de gránulos de insulina, lo cual da por resultado la secreción de insulina al torrente sanguíneo. Los agentes que cierran el canal Kir6.2, tales como sulfonilureas y metaglitinidas (Rendell M. *Drugs* 2004;64(12):1339-58; y Blickle JF, *Diabetes Metab*. 2006 abr;32(2):113-20) también causan despolarización de la membrana, y en consecuencia estos agentes estimulan la secreción de insulina en forma independiente de glucosa. Los abridores de los canales de potasio, tales como diazóxido, inhiben la secreción de insulina al impedir que las relaciones elevadas de ATP/ADP cierren el canal Kir6.2 (Hansen JB. *Curr Med Chem*. 2006; 13(4):361-76). Los bloqueadores de canales de calcio tales como verapamilo y nifedipina, también pueden inhibir la secreción de insulina (Henquin, J. C. (2004) *Diabetes* 53, S48-S58). Si bien las sulfonilureas y metaglitinidas son efectivos agentes reductores de glucosa en la clínica, actúan independientemente de los niveles de glucosa sanguínea. Dado que actúan con independencia de los niveles de glucosa, estos fármacos pueden causar hipoglucemia.

La secreción de insulina dependiente de glucosa por parte de la célula beta depende de numerosos neurotransmisores y hormonas transportadas por la sangre, además de factores locales, dentro de los islotes. La activación del SNC de la innervación vagal del islote puede conducir a la liberación de moléculas pequeñas tales como acetilcolina y péptidos tales como polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido liberador de gastrina (GRP) y péptido activador de adenilatociclasa pituitario (PACAP). La activación de acetilcolina por la fosfolipasa C a través del receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ conduce a la liberación de Ca^{++} desde los depósitos intracelulares (Gilon P, y Henquin JC. *Endocr Rev*. 2001 oct; 22(5):565-604). Los agonistas colinérgicos también conducen a una sutil despolarización de la membrana plasmática dependiente de Na^+ capaz de trabajar en concierto con la despolarización iniciada por glucosa para mejorar la liberación de insulina (Gilon P, y Henquin JC. *Endocr Rev*. 2001 Oct; 22(5):565-604). VIP y PACAP se fijan a un grupo superpuesto de GPCR acopladas a G_{α} (PAC1, VIPR1 y VIPR2) en la célula beta, lo cual conduce a la estimulación de la adenilatociclasa y a un incremento del cAMP intracelular (Filipsson K, et al., *Diabetes*, 2001 Sep;50(9):1959-69; Yamada H, et al., *Regul Pept*. 2004 dic 15;123(1-3):147-53; y Qader SS, et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 may; 292(5):E1447-55).

La elevación del cAMP de la célula beta tiene un sustancial efecto potenciador sobre la secreción de insulina en presencia de niveles estimuladores de glucosa (ver más adelante). Lamentablemente, muchos potenciadores de la secreción de insulina estimulada por glucosa también tienen efectos fuera de los islotes, lo cual limita su capacidad para ser usados como terapéutica de diabetes. Por ejemplo, los mejores agonistas muscarínicos selectivos disponibles que estimulan la secreción de insulina también estimulan múltiples respuestas no deseadas en múltiples tejidos (Rhoades RA y Tanner GA, eds. (2003) *Medical Physiology*, 2º ed. Lippincott, Williams y Wilkins. ISBN 0-7817-1936-4). De modo similar, los receptores VIP y PACAP están presentes en múltiples sistemas orgánicos y median efectos sobre los sistemas reproductor, inmune y otros diversos sistemas por los cuales son menos adecuados como mejoradores específicos de la secreción de insulina dependiente de glucosa.

Las hormonas de incretina tales como péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, también denominado polipéptido inhibitorio gástrico) también se fijan a receptores GPCR acoplados a G_{α} específicos sobre la superficie de las células de los islotes, incluso células beta, y generan cAMP intracelular (Drucker DJ, *J Clin Invest*. 2007 ene; 117(1):24-32). Si bien los receptores de estas hormonas están presentes en otras células y tejidos, la suma global de los efectos de estos péptidos parecen ser beneficiosos para controlar el metabolismo de glucosa en el organismo (Hansotia T, et al., *J Clin Invest*. 2007 Jan; 117(1):143-52. Epub 2006 dic 21). GIP y GLP-1 son producidos y secretados por las células intestinales K y L, respectivamente, y estas hormonas peptídicas son liberadas en respuesta a las comidas por acción directa de los nutrientes en la luz del intestino y por la estimulación neural resultante de la ingestión de alimentos. GIP y GLP-1 tienen vidas medias cortas en la circulación humana debido a la acción de la proteasa dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), y los inhibidores de esta proteasa pueden reducir la glucosa sanguínea debido a su capacidad para elevar los niveles de las formas activas de los péptidos de incretina. Sin embargo, la reducción de la glucosa que se puede obtener con los inhibidores de DPP-IV, es algo limitada, dado que estos fármacos dependen de la liberación endógena de las hormonas de incretina. Los péptidos (por ejemplo, exenatida (Byetta)) y conjugados peptídicos que se fijan a los receptores GIP o GLP-1 pero son resistentes a la escisión de la proteasa sérica también pueden reducir sustancialmente la glucosa

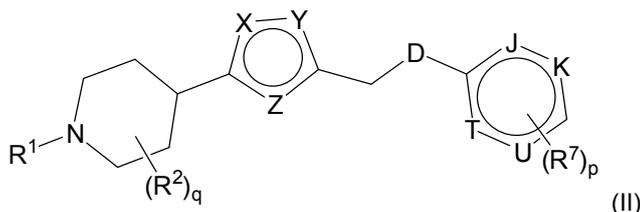
- sanguínea (Gonzalez C, et al., *Expert Opin Investig Drugs* 2006 ago;15(8):887-95), pero estos miméticos de incretina deben ser inyectados y tienden a inducir una tasa elevada de náuseas, por lo que no son terapéuticas ideales para el uso general en la población diabética tipo II. El éxito clínico de los inhibidores de DPPIV y de los miméticos de incretina, aunque está lejos del ideal, señala la utilidad potencial de los compuestos que incrementan la actividad de incretina en la sangre o estimulan directamente cAMP en la célula beta. Algunos estudios indican que la capacidad de respuesta de las células beta a GIP está disminuida en la diabetes de tipo II (Nauck MA, et al., *J. Clin. Invest.* 91:301-307 (1993); y Elahi D, et al., *Regul. Pept.* 51:63-74 (1994)). El restablecimiento de esta capacidad de respuesta (Meneilly GS, et al., *Diabetes Care.* 1993 ene;16(1):110-4) puede ser una forma promisoría para mejorar la función de las células beta *in vivo*.
- 5 Dado que el incremento de la actividad de incretina tiene efecto positivo sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa y quizás otros mecanismos que conducen a reducir la glucosa sanguínea, también hay interés por explorar los abordajes terapéuticos para incrementar la liberación de incretina desde las células intestinales K y L. La secreción de GLP-1 parece estar atenuada en la diabetes de tipo II (Vilsboll T, et al., *Diabetes* 50:609-613), a fin de mejorar la liberación de incretina puede reducir este componente de la desregulación metabólica. Los nutrientes tales como glucosa y grasa en la luz intestinal facilitan la secreción de incretina por interacción con receptores apicales (Vilsboll T, et al., *Diabetes* 50:609-613). La liberación de GLP-1 y GIP también puede ser el resultado de la estimulación neural; la acetilcolina y GRP pueden mejorar la liberación de incretina en una manera quizás análoga a los efectos de estos neurotransmisores sobre la célula beta, respecto de la secreción de insulina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 jul; 1070:10-26; y Reimann F, et al., *Diabetes* 2006 Dec; 55 (Suplemento 2):S78-S85). La somatostatina, la leptina y los ácidos grasos libres también parecen modular la secreción de incretina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 jul; 1070:10-26; y Reimann, F. et al., *Diabetes.* 2006 dic;55(Suplemento 2):S78-S85). Sin embargo, hasta la fecha no parece haber una forma de impactar selectivamente sobre estas vías a fin de promover la secreción de incretina con beneficio terapéutico. Hay una necesidad de fármacos orales que estimulen la secreción de incretina para el tratamiento de diabetes.
- 10 Las incretinas también pueden aumentar la tasa de proliferación de las células beta y disminuir las tasas de apoptosis de las células beta en modelos animales (Farilla L, et al., *Endocrinology* 2002 nov; 143(11):4397-408) e islotes humanos *in vitro* (Farilla L, et al., *Endocrinology* 2003 dic; 144(12):5149-58). El resultado neto de estos cambios es un incremento de la cantidad de células beta y de la masa de los islotes, y esto debería proporcionar un aumento de la capacidad secretora de insulina, lo cual es otro objetivo de interés de las terapias antidiabéticas.
- 15 También se demostró que GLP-1 protege los islotes contra los efectos destructores de agentes tales como estreptozotocina al bloquear la apoptosis (Li Y, et al., *J Biol Chem.* 2003 ene 3;278(1):471-8). La ciclina D1, un regulador clave de la progresión por el ciclo celular, es regulado hacia arriba por GLP-1, y otros agentes que incrementan la actividad de cAMP y PKA también tienen un efecto similar (Friedrichsen BN, et al., *J Endocrinol.* 2006 mar;188(3):481-92; y Kim MJ, et al., *J Endocrinol.* 2006 mar;188(3):623-33). El aumento de la transcripción del gen de ciclina D1 tiene lugar en respuesta a la fosforilación por PKA de los factores de transcripción de CREB (fijación de elementos en respuesta a cAMP) (Hussain MA, et al., *Mol Cell Biol.* 2006 oct; 26(20):7747-59). Hay una necesidad de fármacos orales que incrementen la cantidad de células beta y de masa de los islotes en el tratamiento de diabetes.
- 20 También se pueden aumentar los niveles de cAMP en las células beta a través de la inhibición de la degradación de este segundo mensajero mediante fosfodiesterasas a AMP (Furman B, y Pyne N, *Curr Opin Investig Drugs* 2006 oct; 7(10):898-905). Hay varias diferentes cAMP-fosfodiesterasas en la célula beta, y se ha demostrado que muchas de ellas actúan como freno sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa. Se ha demostrado que los inhibidores de cAMP-fosfodiesterasas incrementan la secreción de insulina *in vitro* e *in vivo*, incluso PDE1C, PDE3B, PDE10, (Han P, et al., *J Biol Chem.* 1999 ago 6;274(32):22337-44; Harndahl L, et al., *J Biol Chem.* 2002 Oct 4;277(40):37446-55; Walz HA, et al., *J Endocrinol.* 2006 jun; 189(3):629-41; Choi YH, et al., *J Clin Invest.* 2006 Dec; 116(12):3240-51; y Cantin LD, et al., *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 may 15;17(10):2869-73) pero hasta el momento no se han encontrado PDE con el tipo de selectividad celular necesario para evitar efectos no deseados. Sin embargo, esta continúa siendo un área de investigación activa, debido a la posibilidad de amplificación de los efectos de las incretinas y otros agentes que estimulan la adenilatociclasa.
- 25 Parece haber varios mecanismos por los que la elevación de cAMP en la célula beta puede mejorar la secreción de insulina dependiente de glucosa. Clásicamente, muchos de los efectos intracelulares de cAMP son mediados por la proteína quinasa dependiente de cAMP (proteína quinasa A, PKA) (Hatakeyama H, et al., *J Fisiol.* 2006 ene 15; 570(Pt 2):271-82). PKA consiste en un complejo de dos dominios reguladores y dos dominios catalíticos; la fijación de cAMP a los dominios catalíticos libera los dominios catalíticos y da por resultado un incremento de la actividad de fosforilación de proteínas. Uno de los efectos corriente debajo de esta actividad de quinasa es un mejoramiento de la eficiencia de la exocitosis de insulina (Gromada J, et al., *Diabetes* 1998 ene; 47(1):57-65). Otra proteína fijadora de cAMP es Epac, un factor de intercambio del nucleótido guanina (GEF) (Kashima Y, et al., *J Biol Chem.* 2001 dic 7; 276(49):46046-53. Epub 2001 oct 11; y Shibasaki T, et al., *J Biol Chem.* 2004 feb 27; 279(9):7956-61), que media un incremento de la exocitosis de insulina dependiente de cAMP, pero independiente de PKA. El Epac activado por cAMP también puede incrementar la liberación de Ca⁺⁺ intracelular (Holz GG, *Diabetes* 2004 ene; 53(1):5-13). Los efectos de cAMP sobre la secreción de insulina son dependientes del aumento de los niveles de glucosa, por lo que el incremento de cAMP en la célula beta pancreática es un objetivo importante para la terapéutica de la diabetes de tipo II.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Los agentes que elevan los niveles de cAMP intracelular en la célula beta incrementan la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa (Miura Y y Matsui H, *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* (2003) 285, E1001-E1009). Un mecanismo para elevar cAMP es por acción de los receptores de superficie celular acoplados a proteína G, que estimulan la producción de más cAMP por parte de la enzima adenilatociclasa. El receptor GLP-1, que es el blanco de exanatida, es un ejemplo de dichos receptores (Thorens B, et al., *Diabetes* (1993) 42, 1678-1682). Hay una necesidad de fármacos orales que incrementen los niveles intracelulares de cAMP en el tratamiento de diabetes.

Breve síntesis de la invención

Bastante sorprendentemente, ahora hallamos que los nuevos agonistas de otro receptor acoplado a proteína G ("GPCR"), IC-GPCR2, es útil en el tratamiento de diabetes. IC-GPCR2 también pueden elevar los niveles intracelulares de cAMP (ver Tabla 1 de actividad *in vitro* en el Ejemplo biológico 1). IC-GPCR2 también se denomina RUP3 y GPR119. Dichos niveles elevados de cAMP incrementan la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa (ver Ejemplos biológicos 2, 3 y 5) y en consecuencia proveen un tratamiento útil, *inter alia*, para diabetes de tipo II. Los nuevos agonistas descritos en la presente invención tienen actividad oral (ver Ejemplos biológicos 3 y 5), por lo que proporcionan una significativa característica de diferenciación respecto de exanatida. Además, el Ejemplo biológico 5 provee datos sobre el efecto de los agonistas de GPR119 sobre los niveles de glucosa, la secreción de insulina y el peso en ratas ZDF diabéticas (ver Figuras 3, 4 y 5). El Ejemplo biológico 6 muestra los efectos reductores de triglicéridos y glucosa de los agonistas de GPR119 de la presente invención. El Ejemplo 4 biológico muestra la expresión específica de tejido de GPR119. También se halló que las sondas de los ácidos nucleicos correspondientes a IC-GPCR2 están altamente enriquecidas en los islotes pancreáticos (la mayoría de las cuales son células beta), y no se detectan en ningún otro tejido examinado (ver Figuras 1 y 2). Este sorprendente descubrimiento significa que los nuevos agonistas descritos en la presente invención serán útiles en el diagnóstico de enfermedades que afecten los islotes pancreáticos (incluso células beta) tales como diabetes. Ahora se han identificado agonistas de IC-GPCR2 capaces de elevar los niveles intracelulares de cAMP mediante una detección celular (ver Ejemplo biológico 1).

La presente invención también provee compuestos representados por la fórmula II:



además de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula II.

También se proveen medicamentos para tratar enfermedades tales como diabetes de tipo II y otras enfermedades y condiciones que utilizan uno o más de estos compuestos o composiciones, tal como se describe con mayor detalle más adelante. También se describen métodos para elevar los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP) mediante el uso de uno o más de los compuestos descritos en la presente. Además, los compuestos se pueden usar para estimular la producción de insulina y estimular la secreción de insulina, péptido similar glucagón 1 (GLP1), y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP) en un mamífero, en particular un humano. Además, los compuestos descritos en la presente son de utilidad para reducir la glucosa sanguínea cuando se administran a un sujeto que necesite tratamiento para reducir la glucosa sanguínea. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir los niveles de triglicéridos sanguíneos que necesiten dicho tratamiento.

En un aspecto relacionado, se revelan en la presente métodos para diagnosticar numerosas enfermedades y condiciones mediante compuestos rotulados de la fórmula I o la fórmula II.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra los resultados de la hibridación de chips de islotes de rata que demuestran el enriquecimiento en los islotes de mARN de IC-GPCR2 respecto de otros tejidos. Los chips se hibridaron con cantidades equivalentes de cARN provenientes de cinco grupos aislados de islotes de ratas, además de tejidos de rata: cerebro, duodeno, adiposo (grasa), riñón, hígado, músculo esquelético, páncreas y bazo. La calificación de "diferencia en promedio" refleja la abundancia relativa de mARN de IC-GPCR2 en cada uno de los tejidos. El paquete de análisis Affymetrix GeneChip representó la "presencia" de mARN de IC-GPCR2 en cuatro de las cinco muestras de islotes y la "ausencia" en cada uno de los demás tejidos.

La Figura 2 ilustra los resultados de la hibridación de chips de islotes de ratón que demuestran el enriquecimiento en los islotes de mARN de IC-GPCR2 respecto de otros tejidos. Los chips se hibridaron con cantidades equivalentes de cARN provenientes de la línea de células beta pancreáticas (betaHC9), cuatro grupos de islotes de ratón aislados, además de los tejidos murinos: adiposo (grasa), cerebro, corazón, riñón, hígado, pulmón, pituitaria, músculo esquelético, intestino delgado, timo, hipotálamo, suprarrenales, tiroides y páncreas. La calificación de "señal" refleja

la abundancia relativa de mARN de IC-GPCR2 en cada uno de los tejidos. El paquete de análisis Affymetrix GeneChip representó la “presencia” de mARN de IC-GPCR2 en betaHC9, y en tres de cuatro muestras de los islotes. El paquete de análisis Affymetrix GeneChip representó la “ausencia” de mARN de IC-GPCR2 en cada uno de los demás tejidos.

- 5 La Figura 3 muestra los cambios de los niveles plasmáticos de glucosa posprandial de ratas ZDF hembra con una dieta rica en grasas. * $p \leq 0,05$ de agonista 2 a 30 mg/kg y 100 mg/kg vs. vehículo de dieta rica en grasas (HFD). # $p \leq 0,05$ HFD vs. control de alimento, por ANOVA de dos vías con prueba posterior de Bonferroni. El experimento se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo biológico 5.

- 10 La Figura 4 muestra los cambios de los niveles plasmáticos de insulina de ratas ZDF hembra con una dieta rica en grasas. * $p \leq 0,05$ de agonista 2 a 30 mg/kg y 100 mg/kg vs. vehículo de dieta rica en grasas (HFD), # $p \leq 0,05$ de agonista 2 a 100 mg/kg vs. vehículo HFD, \$ $p \leq 0,05$ vehículo HFD vs vehículo de alimento, por ANOVA de dos vías con prueba posterior de Bonferroni. El experimento se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo biológico 5.

- 15 La Figura 5 muestra el efecto de 28 días de tratamiento con agonista 2 sobre la glucosa plasmática en ayunas y los niveles de insulina en ratas ZDF hembra con una dieta rica en grasas. * $p \leq 0,05$ de tratamiento vs. vehículo de dieta rica en grasas (HFD), # $p \leq 0,05$ de vehículo HFD vs. vehículo de alimento, por ANOVA de una vía con prueba posterior de Dunnet. El experimento se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo biológico 5.

Descripción detallada de la invención

Abreviaciones y definiciones

- 20 Las abreviaciones usadas en la presente son las convencionales, a menos que se defina de otra manera: AcOH: ácido acético; nBuLi: *n*-butil-litio; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; CH₂Cl₂: diclorometano; CH₃MgI: yoduro de metilmagnesio; CuCl₂: cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; H₂: hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: cloruro de hidrógeno; H₂O: agua; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; KCN: cianuro de potasio; LHMSD: hexametildisilazida de litio; LiAlH₄: hidruro de litio y aluminio; LiOH: hidróxido de litio; MeCN: acetonitrilo; MeI: yoduro de metilo; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; MgCO₃: carbonato de magnesio; MsCl: cloruro de mesilo; NaHSO₃: sulfito de sodio e hidrógeno; mCPBA: ácido meta-cloroperoxisbenzoico; N₂: nitrógeno; Na₂CO₃: carbonato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NaNO₂: nitrito de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; Na₂S₂O₃: bisulfato de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NBS: N-bromosuccinimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄OAc: acetato de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbono; PF₃: trifenilfosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; SOCl₂: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina.

Salvo que se establezca otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados dados más abajo:

- 35 “Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas formas de realización, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquilo C_{u-v}” se refiere a grupos alquilo que tienen de u a v átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), *n*-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), *n*-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *t*-butilo ((CH₃)₃C-), *n*-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

- 40 “Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 y, en algunas formas de realización, 1 a 3 ó 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxiléster, 45 (carboxilester)amino, (carboxilester)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, 50 tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definieron en la presente.

- “Alquideno” o “alquileno” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas formas de realización, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquileno (C_{u-v})” se refiere a grupos alquileno que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquideno y grupos alquileno incluyen grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y lineal. Por ejemplo, “alquileno (C₁₋₆)” incluye metileno, etileno, propileno, 2- 55 metilpropileno, pentileno y similares.

“Alquideno sustituido” o “alquileno sustituido” se refiere a un grupo alquideno que tiene de 1 a 5 y, en algunas formas de realización, 1 a 3 ó 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido,

- acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxiléster, (carboxilester)amino, (carboxilester)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, oxo, tiona, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definieron en la presente.
- 5 “Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y en algunas formas de realización de 2 a 6 átomos de carbono o 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo (C_{u-v}) se refiere a grupos alquenilo que tienen de u a v átomos de carbono e incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares.
- 10 “Alquenilo sustituido” se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas formas de realización, 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxiléster, (carboxilester)amino, (carboxilester)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen como en la presente y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no está unida a un átomo de carbono acetilénico.
- 15 “Alquinilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple. El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos hidrocarbilo que tienen un enlace triple y un enlace doble. Por ejemplo, alquinilo (C₂-C₆) incluye etenilo, propenilo y similares.
- 20 “Alquinilo sustituido” se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas formas de realización, de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxiléster, (carboxilester)amino, (carboxilester)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en la presente y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.
- 25 “Alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo, en donde alquilo se define en la presente. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.
- 30 “Alcoxi sustituido” se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido), en donde alquilo sustituido es como se define en la presente.
- 35 “Acilo” se refiere a grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- sustituido, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- sustituido, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)- sustituido, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)- sustituido, aril-C(O)-, aril-C(O)- sustituido, hidrazino-C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- sustituido, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico-C(O)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente. Acilo incluye el grupo “acetilo” CH₃C(O)-.
- 40 “Acilamino” se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)H, -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquinilo, -NR²⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterocíclico y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido en donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.
- 45
- 50
- 55

“Aciloxi” se refiere a los grupos H-C(O)O-, alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- sustituido, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- sustituido, alquilil-C(O)O-, alquilil-C(O)O- sustituido, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- sustituido, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- sustituido, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- sustituido, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico-C(O)O- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

“Amino” se refiere al grupo -NH₂.

“Amino sustituido” se refiere al grupo -NR²¹R²², donde R²¹ y R²² están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquenilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico y -SO₂-heterocíclico sustituido y en donde R²¹ y R²² se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R²¹ y R²² no sean ambos hidrógeno y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, el grupo amino sustituido se refiere a veces en la presente a alquilamino. Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido se menciona a veces en la presente como dialquilamino. Cuando se refiere a un amino monosustituido, se refiere a que R²¹ o R²² son hidrógeno, pero no ambos. Cuando se refiere a un amino disustituido, ni R²¹ ni R²² son hidrógeno.

“Hidroxiamino” se refiere al grupo -NHOH.

“Alcoxi” se refiere al grupo -NHO-alquilo, en donde alquilo se define en la presente.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxil, alcoxil, alcoxil sustituido, amino, amino sustituido y acilamino y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

“Aminotiocarbonilo” se refiere al grupo -C(S)NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

“Aminocarbonilamino” se refiere al grupo -NR²⁰C(O)NR²³R²⁴, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y R²³ y R²⁴ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

“Aminotiocarbonilamino” se refiere al grupo -NR²⁰C(S)NR²³R²⁴, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y R²³ y R²⁴ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

“Aminocarboniloxi” se refiere al grupo -O-C(O)NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquililo, alquililo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a

ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

5 “Aminosulfonilo” se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

10 “Aminosulfoniloxi” se refiere al grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

15 “Aminosulfonilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}^{20}-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

20 “Amidino” se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{25} , R^{23} y R^{24} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

25 “Ariilo” se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo de anillo y que tiene un anillo individual (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para sistemas de anillos múltiples, incluyendo sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillo, se aplica el término “arilo” o “Ar” cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo es un grupo arilo cuando su punto de unión está en la posición 2 del anillo fenilo aromático).

30 “Ariilo sustituido” se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 8 y, en algunas formas de realización, 1 a 5, 1 a 3 ó 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxilo, aminosulfonilo, aminosulfoniloxilo, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxiléster, (carboxilester)amino, (carboxilester)oxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxilamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxilo, heteroariloxilo sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxilo, heterociclioxilo sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxilo, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en la presente.

35 “Ariilalquilo” o “ariilalquilo (C_1-C_z)” se refiere al radical $-\text{R}^u\text{R}^v$ donde R^u es un grupo alquilenilo (que tiene ocho o menos átomos de carbono de la cadena principal) y R^v es un grupo arilo tal como se definió en la presente. Así, “ariilalquilo” se refiere a grupos tales como, por ejemplo, bencilo y feniletilo y similares. De modo similar, “ariilalqueno” significa un radical $-\text{R}^u\text{R}^v$ donde R^u es un grupo alquenileno (un grupo alquilenilo que tiene uno o dos enlaces dobles) y R^v es un grupo arilo tal como se definió en la presente, por ejemplo, estirenilo, 3-fenil-2-propenilo y similares.

40 “Ariiloxilo” se refiere al grupo $-\text{O}-\text{arilo}$, donde arilo es como se define en la presente, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxilo y naftoxilo.

“Ariiloxilo sustituido” se refiere al grupo $-\text{O}-\text{(arilo) sustituido}$, donde arilo sustituido es como se define en la presente.

“Ariiltio” se refiere al grupo $-\text{S}-\text{arilo}$, donde arilo es como se define en la presente.

“Arlitio sustituido” se refiere al grupo -S-(arilo) sustituido, donde arilo sustituido es como se define en la presente.

“Azido” se refiere al grupo -N₃.

“Hidrazino” se refiere al grupo -NHNH₂.

5 “Hidrazino sustituido” se refiere al grupo -NR²⁶NR²⁷R²⁸, donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, carboxiléster, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico y -SO₂-heterocíclico sustituido y en donde R²⁷ y R²⁸ están unidos opcionalmente, junto con el nitrógeno unido a ellos, para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R²⁷ y R²⁸ no sean ambos hidrógeno y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

15 “Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

“Carbonilo” se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)-.

“Carboxilo” o “carboxi” se refiere a -COOH o sus sales.

20 “Carboxiléster” o “carboxiéster” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

25 “(Carboxilester)amino” se refiere al grupo -NR²⁰-C(O)O-alquilo, -NR²⁰-C(O)O-alquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alqueno, -NR²⁰-C(O)O-alqueno sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquino, -NR²⁰-C(O)O-alquino sustituido, -NR²⁰-C(O)O-arilo, -NR²⁰-C(O)O-arilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heterocíclico y -NR²⁰-C(O)O-heterocíclico sustituido, en donde R²⁰ es alquilo o hidrógeno y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

30 “(Carboxilester)oxi” se refiere al grupo -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

35 “Cicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo de anillo y que tiene un anillo individual o múltiples anillos incluyendo sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillos, el término “cicloalquilo” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-5-ilo). El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalqueno. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. “Cicloalquilo C_{u-v}” se refiere a grupos cicloalquilo que tienen u a v átomos de carbono como miembros del anillo. “Cicloalqueno C_{u-v}” se refiere a grupos cicloalqueno que tienen u a v átomos de carbono como miembros del anillo.

40 “Cicloalqueno” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación de anillo >C=C<.

45 “Cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como se definió en la presente, que tiene de 1 a 8, o 1 a 5, o en algunas formas de realización 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, azido, carboxilo, carboxiléster, (carboxilester)amino, (carboxilester)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquilitio, cicloalquilitio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino

- sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliilitio, heterocicliilitio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definieron en la presente. El término "cicloalquilo sustituido" incluye grupos cicloalqueno sustituidos.
- 5 "Cicloalquilo" se refiere a -O-cicloalquilo, en donde cicloalquilo es como se define en la presente.
- "Cicloalquilo sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido), en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.
- "Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo, en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.
- 10 "Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido), en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.
- "Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.
- "Guanidino sustituido" se refiere a -NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂ donde cada R²⁹ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicliilo y heterocicliilo sustituido y dos grupos R²⁹ unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común se unen opcionalmente con el nitrógeno unido a ellos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R²⁹ no sea hidrógeno y en donde dichos sustituyentes son como se definieron en la presente.
- 15 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 "Haloalquilo" se refiere a una sustitución de grupos alquilo con 1 a 5 o en algunas formas de realización 1 a 3 grupos halo, por ejemplo, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFCIBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ y similares y también incluye aquellos grupos alquilo tales como perfluoroalquilo, en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.
- 25 "Haloalcoxi" se refiere a la sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 o en algunas formas de realización 1 a 3 grupos halo, por ejemplo, -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂Cl, -OCF₃ y similares.
- "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.
- "Heteroalquilo" significa un radical alquilo tal como se definió en la presente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de ciano, -OR^w, -NR^xR^y y -S(O)_nR^z (donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo o arilalquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, mono- o di-alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^z es hidrógeno (con la condición de que n es 0), alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2-metoxietilo, benciloximetilo, 2-cianoetilo y 2-metilsulfonil-etilo. Para cada uno de los anteriores, R^w, R^x, R^y y R^z pueden estar sustituidos con amino, flúor, alquilamino, di-alquilamino, OH o alcoxi. Adicionalmente, el prefijo que indica la cantidad de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀) se refiere a la cantidad total de átomos de carbono en la porción del grupo heteroalquilo excluyendo las porciones de ciano, -OR^w, -NR^xR^y o -S(O)_nR^z.
- 30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno y azufre e incluye un anillo de 5 a 18 miembros o un sistema de anillos que incluye un anillo individual (por ejemplo, imidazolilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-il). Para sistemas de anillos múltiples, incluyendo sistemas fusionados, en puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, se aplica el término "heteroarilo" si hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo del anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo). En una forma de realización, los átomos del anillo de nitrógeno y/o de azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para dar para restos de N-óxido (N→O), sulfínico o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, benzisoxazolilo o benzotienilo.
- 40 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 8, o en algunas formas de realización 1 a 5, o 1 a 3, o 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los sustituyentes definidos para arilo sustituido.
- 45
- 50

“Heteroariloxi” se refiere a -O-heteroarilo, en donde heteroarilo es como se define en la presente.

“Heteroariloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido), en donde heteroarilo es como se define en la presente.

“Heteroariltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo, en donde heteroarilo es como se define en la presente.

5 “Heteroariltio sustituido” se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido), en donde heteroarilo es como se define en la presente.

10 “Heterociclo” o “heterocíclico” o “heterociclo” o “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye un anillo individual o sistemas de anillos múltiples incluyendo sistemas fusionados, en puente y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, el término “heterocíclico”, “heterociclo”, “heterociclo”, “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se aplica cuando hay al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilo y decahidroquinolin-6-ilo). En una forma de realización, los átomos de nitrógeno y/o de azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para dar restos de N-óxido, sulfínico, sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero sin limitación, 15 tetrahidropirranilo, piperidinilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazinilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀) se refiere a la cantidad total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo excluyendo la cantidad de heteroátomos.

20 “Heterociclo sustituido” o “heterocíclico sustituido” o “heterociclo sustituido” o “heterocicloalquilo sustituido” o “heterociclilo sustituido” se refiere a grupos heterocíclico, tal como se definió en la presente, que están sustituidos con 1 a 5 o en algunas formas de realización 1 a 3 de los sustituyentes tal como se define para cicloalquilo sustituido.

“Heterociciloxi” se refiere al grupo -O-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define en la presente.

25 “Heterociciloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido), en donde heterociclilo es como se define en la presente.

“Heterociciltio” se refiere al grupo -S-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define en la presente.

“Heterociciltio sustituido” se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido), en donde heterociclilo es como se define en la presente.

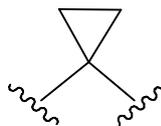
30 Ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, 35 tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también mencionado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofurano.

“Nitro” se refiere al grupo -NO₂.

“Oxo” se refiere al átomo (=O).

“Óxido” se refiere a productos que resultan de la oxidación de uno o de varios heteroátomos. Ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos y sulfonas.

40 “Espirocicloalquilo” se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común con un grupo alquileo que tiene 2 a 9 átomos de carbono, tal como se ejemplifica por medio de la siguiente estructura, en la que el grupo metileno indicado más abajo unido a enlaces marcados con líneas onduladas está sustituido con un grupo espirocicloalquilo:



45 “Sulfonilo” se refiere al grupo divalente -S(O)₂-.

“Sulfonilo sustituido” se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-alquino, -SO₂-alquino sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, -SO₂-heterocíclico sustituido, en

donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

5 “Sulfonilo” se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alquenilo, -OSO₂-alquenilo sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterocíclico, -OSO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

10 “Tioacilo” se refiere a los grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil-C(S)- sustituido, alquenil-C(S)-, alquenil-C(S)- sustituido, alquilil-C(S)-, alquilil-C(S)- sustituido, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil-C(S)- sustituido, aril-C(S)-, aril-C(S)- sustituido, heteroaril-C(S)-, heteroaril-C(S)- sustituido, heterocíclico-C(S)- y heterocíclico-C(S)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definieron en la presente.

15 “Tiol” se refiere al grupo -SH.

“Alquiltio” se refiere al grupo -S-alquilo, en donde alquilo es como se define en la presente.

“Alquiltio sustituido” se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido), en donde alquilo sustituido es como se define en la presente.

“Tiocarbonilo” se refiere al grupo divalente -C(S)- que es equivalente a -C(=S)-.

20 “Tiona” se refiere al átomo (=S).

“Tiocianato” se refiere al grupo -SCN.

25 “Compuesto” y “compuestos” tal como se usan en la presente se refieren a un compuesto incluido por las fórmulas genéricas reveladas en la presente, cualquier subgénero de aquellas fórmulas genéricas y cualquier forma de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, tales como un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato. Salvo que se especifique otra cosa, el término también incluye los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.

“Racematos” se refiere a una mezcla de enantiómeros.

30 “Solvato” o “solvatos” de un compuesto se refieren a aquellos compuestos que se definieron con anterioridad, que están unidos con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto tales como el óxido, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de las fórmulas genéricas y subgenéricas reveladas. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para administrar a humanos.

35 “Estereoisómero” o “estereoisómeros” se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o varios estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma estereoisomérica cuando poseen uno o varios centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrico y, en consecuencia, se pueden producir como estereoisómeros individuales o como mezclas. Salvo que se indique otra cosa, la descripción incluye estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver tratamiento en el capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

40 “Tautómero” se refiere a formas alternativas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, tales como tautómeros de enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contiene un átomo de anillo unido tanto a un resto de anillo -NH- y un resto de anillo =N-tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

45 “Profármaco” se refiere a cualquier derivado de un compuesto de las formas de realización que es capaz de proveer directa o indirectamente un compuesto de las formas de realización o uno de sus metabolitos activos o residuos cuando se administra a un paciente. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo tal que las modificaciones se pueden clivar *in vivo* para liberar el compuesto madre o un metabolito activo. Por ejemplo, los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que puede ser clivado *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los derivados y profármacos de particular preferencia son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de las formas de realización cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba con mayor facilidad en sangre) o que mejora el suministro del compuesto

madre a un compartimiento biológico (por ejemplo, el sistema cerebral o linfático) respecto de las especies principales. Los profármacos incluyen las formas éster, amida, carbamato (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo de compuestos de la invención. Los ejemplos de los profármacos de éster incluyen derivados de formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato. Un resumen general de profármacos se provee en T Higuchi y V Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series y en Edward B Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan ambos por referencia en la presente.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo sólo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio. Cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales por adición de los ácidos son ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o se forman con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico, ácido 4-metilbencilo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares. Las sales también se pueden formar cuando un protón ácido presente en el compuesto principal está reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetilamina, N-metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son apropiadas para administrar a un paciente y poseen propiedades farmacológicas deseadas. Las sales apropiadas también incluyen aquellas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermut (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use*; 2002.

Salvo que se indique otra cosa, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente se nombran por la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente “arilalquiloxicarbonilo” se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos con anterioridad, los polímeros se definen como sustituyentes con otros sustituyentes en sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está sustituido en sí mismo con un grupo arilo sustituido, que también está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están incluidos en la presente. En estos casos, la cantidad máxima de tales sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones seriales de grupos arilo sustituidos con dos otros grupos arilo sustituidos están limitadas a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De modo similar, se entiende que las definiciones anteriores no incluyen patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Estos patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto en la técnica.

“Paciente” se refiere a mamíferos e incluye humanos y mamíferos no humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen, sin limitaciones, ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y humanos.

El término “mamífero” incluye, sin limitación, humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos), y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, perros o monos).

Los términos “opcional” o “opcionalmente” tal como se usan en toda la memoria descriptiva significan que el evento o circunstancia descrito a continuación puede no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en las cuales el evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no ocurre. Por ejemplo, “grupo heterociclo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo” significa que alquilo puede o no estar presente, y la descripción incluye situaciones en las cuales el grupo heterociclo es mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones en las cuales el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

El “grupo protector” se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se adosa a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad. Los ejemplos de grupos protectores se pueden hallar en T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Wiley, 2^o ed. 1991) y Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores amino representativos incluyen grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC) y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los cuales el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tal como éteres de bencilo y tritilo, además de éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirranilo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

También respecto de las composiciones de la invención, el término “portador o excipiente farmacéuticamente aceptables” significa un portador o excipiente de utilidad para preparar una composición farmacéutica generalmente segura, que posee toxicidades aceptables. Los portadores o excipientes aceptables incluyen los que son aceptables para uso veterinario además de uso farmacéutico humano. Un “portador o excipiente farmacéuticamente aceptables” tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye uno y más de uno de dichos portadores o excipientes.

En referencia a los métodos de la presente invención, se usan los siguientes términos con los significados anotados:

Los términos “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluyen:

(1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos,

(3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una forma de realización preferida de la invención es el tratamiento de una enfermedad que consiste en aliviar la enfermedad.

El término “diagnosticar” se refiere a determinar la presencia o ausencia de una enfermedad o condición patológica particular. Además, el término se refiere a determinar el nivel o la severidad de una enfermedad o condición patológica particular, además de monitorear la enfermedad o condición patológica para determinar su respuesta a un régimen terapéutico particular.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad del compuesto objeto que desencadena la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que es buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. “Una cantidad terapéuticamente efectiva” incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administrar a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento por la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará según el compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

“Paciente” se refiere a mamíferos e incluye humanos y mamíferos no humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen, sin limitaciones ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y humanos.

El término “mamífero” incluye, sin limitación, humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos), y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, perros o monos).

La expresión “resistencia a insulina” se puede definir generalmente como trastorno del metabolismo de la glucosa. Más específicamente, la resistencia a insulina se puede definir como la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica a través de un amplio rango de concentraciones que producen menos que el efecto biológico esperado (ver, por ejemplo, Reaven GM, *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9:387-406 y Flie J, *Ann Rev. Med.* (1983) 34:145-60). Las personas con resistencia a insulina tienen disminuida la capacidad para metabolizar adecuadamente la glucosa y responden mal, o no responden, a la terapia de insulina. Las manifestaciones de resistencia a insulina incluyen insuficiente activación por insulina de la captación, la oxidación y el depósito de glucosa en músculo y la inadecuada represión por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. La resistencia a insulina causa o contribuye a síndrome de ovario poliquístico, deterioro de la tolerancia a glucosa, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y diversos otros trastornos. Por último, los individuos resistentes a insulina pueden progresar hasta el punto en que se alcanza el estado diabético.

La expresión “diabetes mellitus” o “diabetes” significa una enfermedad o condición patológica que generalmente se caracteriza por defectos metabólicos en la producción y la utilización de glucosa que resulta en la incapacidad de mantener niveles adecuados de azúcar sanguínea en el organismo. El resultado de estos defectos es glucosa sanguínea elevada, referida como “hiperglucemia.” Las dos principales formas de diabetes son diabetes de tipo I y tipo II. Tal como se describió con anterioridad, diabetes de tipo I generalmente es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes de tipo II a menudo ocurre en presencia de niveles normales, o incluso elevados de insulina, y pueden ser el resultado de la incapacidad de los tejidos para responder en forma adecuada a la insulina. La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo II son resistentes a insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, dado que la secreción de insulina no puede compensar la resistencia de los tejidos periféricos a responder a insulina. Además, muchos diabéticos tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de la homeostasis de la glucosa incluyen deterioro de la tolerancia a glucosa, el cual es un estadio metabólico intermedio entre la normal homeostasis de glucosa y diabetes, y diabetes mellitus

gestacional, la cual es una intolerancia a la glucosa en mujeres embarazadas sin antecedentes de diabetes de tipo I o tipo II.

5 El término “síndrome metabólico” se refiere a un cúmulo de anomalías metabólicas que incluyen obesidad abdominal, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Se sabe que estas anomalías se asocian con un riesgo aumentado de eventos vasculares.

La expresión “obesidad abdominal” se define por un punto de corte de circunferencia de cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres, según recomienda el tercer informe del panel de expertos del programa nacional de educación sobre colesterol sobre detección, evaluación y tratamiento de colesterol sanguíneos elevado en adultos (Panel III NCEP/ATP).

10 Las pautas para el diagnóstico de diabetes de tipo II, deterioro de tolerancia a glucosa, y diabetes gestacional han sido reseñados por la American Diabetes Association (ver, por ejemplo, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol 2 (Supl 1):S5-19).

El término “secretagogo” significa una sustancia o compuesto que estimula la secreción. Por ejemplo, un secretagogo de insulina es una sustancia o compuesto que estimula la secreción de insulina.

15 El término “síntoma” de diabetes, incluye, sin limitaciones, poliuria, polidipsia y polifagia, tal como se usa en la presente, incorporado en su uso común. Por ejemplo, “poliuria” significa el pasaje de un gran volumen de orina durante determinado periodo; “polidipsia” significa sed crónica excesiva; y “polifagia” significa alimentación excesiva. Otros síntomas de diabetes incluyen, por ejemplo, aumento de la susceptibilidad a ciertas infecciones (especialmente infecciones fúngicas y estafilocócicas), náuseas y cetoacidosis (aumento de la producción de cuerpos cetónicos en la sangre).
20

El término “complicación” de diabetes incluye, sin limitaciones, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares son las complicaciones que generalmente dan por resultado daño de los vasos pequeños. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, retinopatía (deterioro o pérdida de la visión debido a daño de los vasos sanguíneos de los ojos); neuropatía (daño nervioso y problemas en los pies debido a daño de los vasos sanguíneos del sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad renal debida a daño de los vasos sanguíneos de los riñones). Las complicaciones macrovasculares son las complicaciones que generalmente son el resultado de daño de los grandes vasos sanguíneos. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares y enfermedades vasculares periféricas. Las enfermedades cardiovasculares se refieren a enfermedades de los vasos sanguíneos del corazón. Ver, por ejemplo, Kaplan RM, et al., “Cardiovascular diseases” en Health and Human Behavior, pp. 206-242 (McGraw-Hill, Nueva York 1993). La enfermedad cardiovascular generalmente presenta una de varias formas, incluso, por ejemplo, hipertensión (también denominada presión arterial elevada), enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca reumática. La enfermedad vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. A menudo es un estrechamiento de los vasos sanguíneos que llevan sangre a los músculos de las piernas y los brazos.
25
30
35

El término “aterosclerosis” abarca enfermedades y condiciones patológicas vasculares reconocidas y comprendidas por los médicos que actúan en los campos pertinentes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la enfermedad cardíaca coronaria (también denominada enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad isquémica cardíaca), enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos periféricos son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y en consecuencia son abarcadas por los términos “aterosclerosis” y “enfermedad aterosclerótica”.
40

El término “antihiperlipidémico” se refiere a la reducción de las concentraciones excesivas de lípidos en sangre hasta los niveles deseados.

45 El término “modular” se refiere al tratamiento, la prevención, la supresión, el incremento o la inducción de una o condición. Por ejemplo, los compuestos pueden modular la diabetes de tipo II al incrementar la insulina en un humano, por lo que se suprime la hiperglucemia.

El término “triglicérido(s)” (“TG”), tal como se usa en la presente, incorpora su uso común. Los TG consisten en tres moléculas de ácidos grasos libres esterificados a una molécula de glicerol. Los TG sirven para almacenar ácidos grasos que son usados por las células musculares para la producción de energía o con captados y almacenados en tejido adiposo.
50

Dado que el colesterol y los TG son insolubles en agua, se pueden empaquetar en complejos moleculares especiales conocidos como “lipoproteínas” a fin de ser transportados en el plasma. Las lipoproteínas se pueden acumular en el plasma debido a la sobreproducción y/o a la extracción deficiente. Existen al menos cinco lipoproteínas diferenciadas en tamaño, composición, densidad y función. En las células del intestino delgado, los lípidos dietarios son empaquetados en grandes complejos de lipoproteínas denominados “quilomicrones”, que tienen elevado contenido de TG y bajo contenido de colesterol. En el hígado, los TG y los ésteres de colesterol son empaquetados y liberados al plasma como lipoproteína rica en TG denominados lipoproteínas de muy baja densidad
55

(“VLDL”), cuya función primaria es el transporte endógeno de los TG formados en el hígado o liberados por el tejido adiposo. A través de la acción enzimática, los VLDL se pueden reducir o ser captados por el hígado, o transformar en lipoproteínas de densidad intermedia (“IDL”). A su vez, los IDL son captados por el hígado o son modificados ulteriormente para formar lipoproteínas de baja densidad (“LDL”). Las LDL son captadas y degradadas por el hígado, o son captadas por el tejido extrahepático. Las lipoproteínas de alta densidad (“HDL”) contribuyen a extraer el colesterol de los tejidos periféricos en un proceso denominado transporte inverso de colesterol.

El término “dislipidemia” se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo que incluyen los niveles deprimidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL y/o VLDL, y niveles deprimidos de HDL).

El término “hiperlipidemia” incluye, sin limitaciones, los siguientes:

(1) *Hiperquilomicronemia familiar*, un trastorno genético poco frecuente que causa una deficiencia de una enzima, LP lipasa, que degrada las moléculas grasas. La deficiencia de LP lipasa puede causar la acumulación de grandes cantidades de grasas o lipoproteínas en la sangre;

(2) *Hipercolesterolemia familiar*, un trastorno genético relativamente frecuente causado cuando el defecto subyacente es un grupo de mutaciones del gen de receptor de LDL que da por resultado un mal funcionamiento de los receptores de LDL y/o ausencia de receptores de LDL. Esto causa una depuración ineficaz de LDL por los receptores de LDL, lo cual da por resultado aumento de los niveles de LDL y de colesterol total en el plasma;

(3) *Hiperlipidemia combinada familiar*, también denominada hiperlipidemia de múltiples tipos de lipoproteína, es un trastorno hereditario en el cual los pacientes y sus parientes de primer grado afectados pueden manifestar en diversas ocasiones niveles elevados de colesterol y de triglicéridos. A menudo los niveles de HDL colesterol están moderadamente disminuidos;

(4) *Apolipoproteína B-100 defectuosa familiar* es una anomalía genética dominante autosómica relativamente común. El defecto es causado por una única mutación de nucleótido que produce una sustitución de glutamina por arginina, lo cual puede causar reducción de la afinidad de las partículas de LDL por el receptor de LDL. En consecuencia, esto puede causar niveles elevados en plasma de LDL y colesterol total;

(5) *Disbetalipoproteinemia familiar*, también denominada hiperlipoproteinemia de tipo III, es un trastorno hereditario poco frecuente que da por resultado elevaciones moderadas a severas de los niveles séricos de TG y colesterol con función anormal de apolipoproteína E. Los niveles de HDL generalmente son normales; e

(6) *Hipertrigliceridemia familiar*, que es un trastorno hereditario común en el cual está elevada la concentración plasmática de VLDL. Esto puede causar elevación leve a moderada de los niveles de TG (y generalmente no de los niveles de colesterol) y a menudo se asocia con bajos niveles plasmáticos de HDL.

Los factores de riesgo de hiperlipidemia incluyen, sin limitaciones, los siguientes: (1) factores de riesgo de enfermedad, tales como antecedentes de diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de insuficiencia renal; (2) factores de riesgo farmacológico, que incluyen, píldoras anticonceptivas; hormona tales como estrógeno y corticosteroides; ciertos diuréticos y diversos β -bloqueadores; (3) factores de riesgo dietario incluyen ingesta de grasa dietaria por total de calorías superiora al 40%; ingesta de grasa saturada por total de calorías superior al 10%; ingesta de colesterol superior a 300 mg por día; uso habitual y excesivo de alcohol y obesidad.

Los términos “obeso” y “obesidad” se refieren, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, a un índice de masa corporal (“BMI”) superior a 27,8 kg/m² para varones y 27,3 kg/m² para mujeres (BMI equivale al peso (kg)/altura (m²)). La obesidad está relacionada con diversas condiciones médicas que incluyen diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes de tipo II (ver, por ejemplo, Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181; y Knowler, et al., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

El término “páncreas” se refiere a un órgano glandular del aparato digestivo y endocrino de los vertebrados, incluso mamíferos. El páncreas secreta enzimas digestivas y hormonas tales como insulina, GLP-1 y GIP, además de otras hormonas.

El término “islote” o “islote de Langerhans” se refiere células endocrinas del páncreas que se agrupan en islotes y secretan insulina y otras hormonas.

La expresión “célula beta” se refiere a células halladas en el islote de Langerhans que secreta insulina, amilina y otras hormonas.

La expresión “célula endocrina” se refiere a células que secretan hormonas al torrente sanguíneo. Las células endocrinas se encuentran en diversos sistemas de glándulas y órganos del organismo, incluso el páncreas, los intestinos y otros órganos.

La expresión "célula L" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GLP-1.

La expresión "célula K" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GIP.

El término "incretina" se refiere a un grupo de hormonas que incrementan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimento. Las incretinas incluyen GLP-1 y GIP.

- 5 El término "insulina" se refiere a una hormona polipeptídica que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina se fija a los receptores de insulina en células sensibles a insulina y median la captación de glucosa. La insulina se usa para tratar diabetes de tipo I y se puede usar para tratar diabetes de tipo II.

- 10 El término "GLP-1" o "péptido símil glucagón" es una hormona peptídica producida principalmente por las células L. GLP-1 incrementa la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, incrementa la masa de las células beta y la expresión génica de insulina, inhibe la secreción ácida y el vaciamiento gástrico en el estómago, y disminuye la ingesta de alimentos al aumentar la saciedad.

El término "GIP" o "péptido inhibitorio gástrico" o "polipéptido insulínico dependiente de glucosa" se refiere a una hormona peptídica producida principalmente por células K. GIP estimula la secreción de insulina. GIP también tiene efectos significativos sobre el metabolismo lipídico.

- 15 El término "cAMP" o "AMP cíclico" o "monofosfato de adenosina cíclico" se refiere a una molécula señal intracelular que interviene en numerosos procesos biológicos, incluso los metabolismos de glucosa y de lípidos.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que se fija a un receptor y desencadena una respuesta en una célula. Un agonista simula el efecto de un ligando endógeno, por ejemplo una hormona, y produce una respuesta fisiológica similar a la producida por el ligando endógeno.

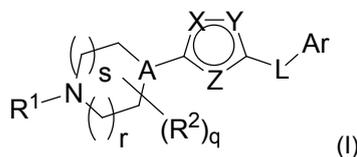
- 20 La expresión "agonista parcial" se refiere a un compuesto que se fija a un receptor y desencadena una respuesta parcial en una célula. Un agonista parcial produce solo una respuesta fisiológica parcial del ligando endógeno.

- 25 La presente invención deriva del descubrimiento de compuestos que actúan como agonistas de IC-GPCR2 (Seq. ID 1) mediante una búsqueda celular. Se usó una línea celular CHO estable que expresa IC-GPCR2 bajo el control del promotor CMV y se midieron los niveles de cAMP en las células mediante un ensayo de fluorescencia de resolución de tiempo homogéneo. Con una línea celular progenitora CHO como control, se pudieron medir los niveles aumentados de cAMP y se identificaron los compuestos, tales como exantida, que elevan cAMP en las células (ver Tabla de actividad *in vitro* en el Ejemplo biológico 1). Dado que los niveles intracelulares elevados de cAMP en la célula beta incrementan la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa (ver Ejemplos biológicos 2 y 3), la presente invención es útil para el tratamiento, *inter alia*, de diabetes de tipo II y otras enfermedades asociadas con bajo control de la glucemia. Los nuevos agonistas descritos en la presente invención son activos por vía oral (ver Ejemplo biológico 3), lo cual provee una significativa propiedad diferenciadora a exantida. Además, la expresión específica de islote del receptor para los nuevos agonistas de la presente invención (ver Ejemplo biológico 4) también hacen que la presente invención sea útil para el diagnóstico, *inter alia*, de diabetes y otras enfermedades asociadas con la salud de las células beta.

35 Formas de realización de la invención

Compuestos

Se describen en la presente compuestos representados por la fórmula I:



- 40 en donde, las letras X, Y y Z están seleccionadas cada una, de modo independiente, de O, N, N(R³), S y C(R³) y al menos uno de X, Y y Z está seleccionado de O, N, N(R³) y S. El subíndice q es un número entero de 0 a 4; el subíndice r es un número entero de 0 a 3; el subíndice s es un número entero de 0 a 3 y la suma de r + s es ≤ 4. La letra A es C(R⁴) o N; L es -(CH₂)_n- en donde n es un número entero de 2 a 4 y al menos un CH₂ está reemplazado por O, N(R⁵), S, S(O) o S(O)₂ y cualquier CH₂ restante está sustituido opcionalmente con uno o dos miembros seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. Ar es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes R⁶.

- 45 Pasando a los grupos R, R¹ es un miembro seleccionado de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SO₂R^a, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno del grupo heterociclo y el grupo arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋

¹⁰, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b, y X¹ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -C(O)-(CH₂)₁₋₄, en donde las porciones alifáticas de X¹ están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

5 Cada R² es un miembro seleccionado, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SO₂R^a y -SO₂NR^aR^b.

R³ es un miembro seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo y OR^a.

R⁴ es un miembro seleccionado de H, halo, alquilo C₁₋₆, OR^a y CN.

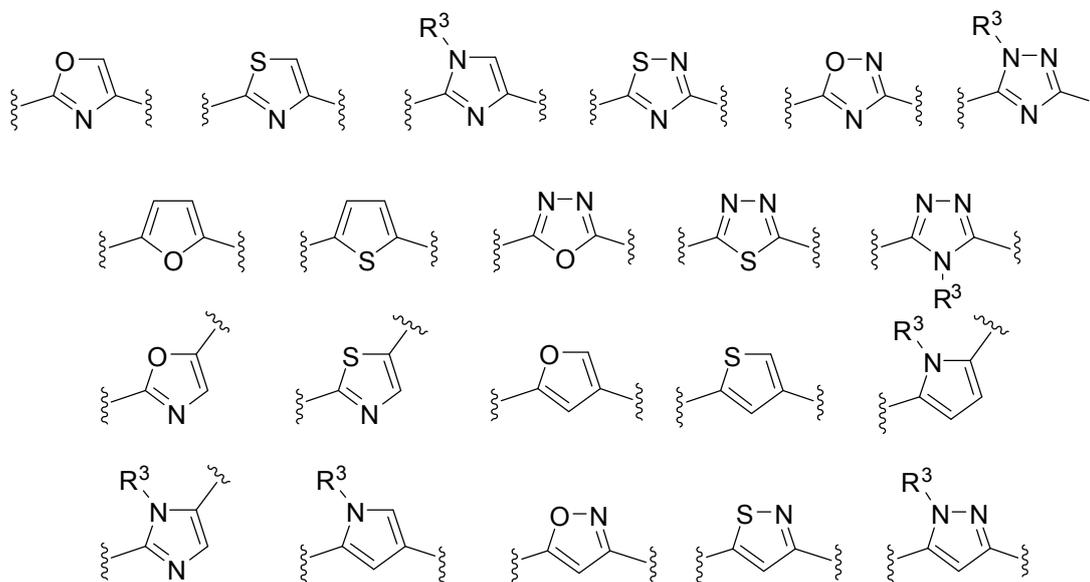
R⁵ es un miembro seleccionado de -R^a, -COR^a y -SO₂R^a.

10 Cada R⁶ está seleccionado, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2 y cada uno de los grupos heterociclo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente,
 15 de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -N^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b.

Para cada uno de los grupos anteriores, cada R^a y R^b está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo de 5 a 6
 20 miembros y arilalquilo C₁₋₄; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de R^a y R^b está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados de -ORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ y -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, en donde cada Rⁿ es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ no sustituido; y en donde las porciones de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -N(R^m)₂ y -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, en donde cada R^m es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ no sustituido.

Los compuestos provistos en la presente también incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos, así como cualquiera de sus isómeros isotópicamente rotulados. En general, los compuestos útiles en los métodos descritos en la presente son aquellos compuestos de la fórmula anterior, en donde el peso molecular
 30 del compuesto es menor que 1200, con mayor preferencia menor que aproximadamente 1000, con mayor preferencia aún menor que aproximadamente 800 y con mayor preferencia aún de aproximadamente 200 a aproximadamente 600.

El anillo que tiene X, Y y Z como miembros del anillo será, en un grupo, un anillo en donde dos de X, Y y Z están seleccionados, de modo independiente, de O, N, N(R³) y S. En otro grupo, el anillo es uno en el que los tres de X, Y y Z están seleccionados, de modo independiente, de O, N, N(R³) y S. Un grupo de anillos preferidos están representados por las fórmulas
 35



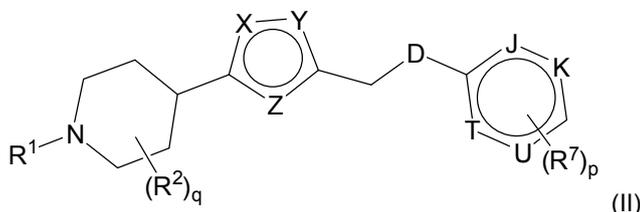
en donde las líneas onduladas indican las posiciones de unión con L o con A.

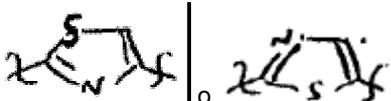
En otro grupo, A es CR⁴.

Para cada uno de los grupos anteriores de compuestos, un grupo adicional de compuestos son aquellos en los que r es 1, s es 0 ó 1, q es 0 a 2 y Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R⁶. Otro grupo más de compuestos son aquellos en los que r es 1, s es 0 ó 1, q es 0 y Ar está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R⁶. Otro grupo más de compuestos son aquellos en las que r es 1, s es 0 ó 1, q es 0 a 2 y n es 2. En otro grupo más de formas de realización, r es 1, s es 0 ó 1, q es 0 a 2, n es 2 y un CH₂ está reemplazado por O.

En otro grupo de compuestos de la fórmula I, r es 1; s es 0 ó 1; q es 0 a 2; n es 2 y uno de CH₂ de L está reemplazado por O, S o N(R⁵); A está seleccionado de CH, C(CH₃), CF y C(OH); y el anillo que tiene X, Y y Z como miembros del anillo está seleccionado de tiazol, oxazol, tiadiazol y oxadiazol. Con preferencia, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R⁶. Con mayor preferencia, Ar está sustituido con de 1 a 2 sustituyentes R⁶ seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 5 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunos compuestos, cada R⁶ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 5 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros. Dentro de cada uno de los grupos de compuestos y compuestos preferidos, un grupo de otros compuestos también preferidas son aquellas en las que R¹ es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros y está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b. También se prefieren aquellos compuestos en los que R¹ es una piridina o pirimidina y está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b. En otro grupo más de formas de realización, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b y -SO₂R^a.

Esta invención provee un compuesto representado por la fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres tal como se definen en las reivindicaciones, en donde el peso molecular de dicho compuesto es inferior a 1200.



en donde el anillo que tiene X, Y y Z es ; J, K, T y U están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en CH y N; el subíndice p es un número entero de 0 a 4; y el subíndice q es un número entero de 0 a 4.

En la fórmula II, R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dicho grupo cicloalquilo, grupo heterociclo, grupo arilo y grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^aR^b, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b, u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros y X¹ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -C(O)- y -C(O)-(CH₂)₁₋₄, en donde las porciones alifáticas de X¹ están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido y haloalquilo C₁₋₄.

Pasando a R², cada R² es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SOR^aR^b, -SO₂R^a y -SO₂NR^aR^b y en donde cuando el subíndice q es 2 y R² es alquilo o alquilo sustituido, los dos miembros R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo.

Cada R^7 de la fórmula II está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aCONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$ y $-SO_2NR^aR^b$ y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2, u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros.

R^8 es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

Para cada uno de los grupos anteriores, cada R^a y R^b está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclo, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y arilalquilo C_{1-4} ; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos R^a y R^b están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^n$, $-OCOR^n$, $-OC(O)N(R^n)_2$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-S(O)_2N(R^n)_2$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-C(O)N(R^n)_2$, $-C(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NR^nC(O)N(R^n)_2$, $-CO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^n$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^n)_2$ y $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$, en donde cada R^n es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C_{1-6} no sustituido; y en donde las porciones de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, $-OR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SR^m$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)_2$ y $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$, en donde cada R^m es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C_{1-6} no sustituido.

Los compuestos provistos en la presente también incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Los compuestos útiles en los métodos descritos en la presente son aquellos compuestos de la fórmula anterior, en donde el peso molecular del compuesto es menor que 1200, con mayor preferencia menor que aproximadamente 1000, con mayor preferencia aún menor que aproximadamente 800 y con mayor preferencia aún de aproximadamente 200 a aproximadamente 600.

En una forma de realización, un grupo R^1 preferido está seleccionado del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido.

Cuando R^1 es un sustituyente aromático, por ejemplo, arilo o heteroarilo, R^1 puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$.

En una forma de realización, un R^2 preferido es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} y el subíndice q es un número entero de 0 a 2.

En otra forma de realización preferida, D es O. En compuestos de la fórmula II, cuando D es O, un grupo R^1 preferido está seleccionado del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido.

Adicionalmente, cuando D es O y R^1 es un sustituyente aromático, por ejemplo, arilo o heteroarilo, R^1 puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$.

Otra forma de realización más de esta invención es un compuesto de la fórmula II en donde J, K, T y U son todos CH. En esta forma de realización, un grupo R^1 preferido está seleccionado del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido. Además, cuando J, K, T y U son todos CH y R^1 es un sustituyente aromático, por ejemplo, arilo o heteroarilo, R^1 puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$.

Una forma de realización de esta invención comprende compuestos de la fórmula II, en donde el subíndice p es un número entero de 1 a 3 y cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2.

Otro aspecto más de esta invención provee compuestos de la fórmula II en donde J, K, T y U son todos CH; un grupo R¹ preferido está seleccionado del grupo que consiste en -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R¹ es un sustituyente aromático, R¹ está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido; y el subíndice p es un número entero de 1 a 3 y cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2. Opcionalmente, R¹ está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b.

Otra forma de realización de los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula II, en donde al menos uno de J, K, T y U es N. En esta forma de realización, D es O, S, o NR⁸.

Una forma de realización preferida de la fórmula II provee compuestos en los que al menos uno de J, K, T y U es N y D es O.

En compuestos de la fórmula II cuando al menos uno de J, K, T y U es N y D es O, un grupo R¹ preferido está seleccionado del grupo que consiste en -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R¹ es un sustituyente aromático, R¹ está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, triazolilo, triazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido; y el subíndice p es un número entero de 1 a 3 y cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2. Opcionalmente, R¹ está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b.

Una forma de realización preferida provee compuestos de la fórmula II en donde, cuando al menos uno de J, K, T y U es N y D es O y R¹ es como de se describe en el párrafo anterior, el subíndice p es un número entero de 1 a 3 y cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2.

Otro compuesto de la fórmula II preferido provee compuestos en donde J, T y U son todos CH y D es O, S, o NR⁸.

Un compuesto de la fórmula II de mayor preferencia aún provee compuestos en donde J, T y U son todos CH y D es O.

Para compuestos de la fórmula II cuando J, T y U son todos CH y D es O, el grupo R⁷ es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a

5 miembros y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2. Los grupos R^7 preferidos están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} , $-SOR^a$, $-SO_2R^a$ y grupo heteroarilo de 5 miembros. Los grupos R^7 de mayor preferencia aún están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, $-CF_3$, $-SO_2CH_3$, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo y en donde el subíndice p es un número entero de 1 a 2.

En la fórmula II, cuando J, T y U son todos CH y D es O, los compuestos preferidos son compuestos en donde el grupo R^7 es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , CN, NO_2 , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, un grupo heterociclo de 4 a 5 miembros y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2 y cada R^2 es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} y el subíndice q es un número entero de 0 a 2. Los grupos R^7 preferidos están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} , $-SOR^a$, $-SO_2R^a$ y grupo heteroarilo de 5 miembros. Los grupos R^7 de mayor preferencia aún están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, $-CF_3$, $-SO_2$ alquilo C_{1-3} , imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo y en donde el subíndice p es un número entero de 1 a 2.

Otra forma de realización de la invención provee compuestos de la fórmula II, en donde cuando J, T y U son todos CH y D es O, el grupo R^7 es un miembro tal como se describió con anterioridad y R^1 está seleccionado del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, SO_2R^a , arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Un grupo R^1 preferido está seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Más preferidos aún son compuestos en donde R^1 está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido. Aún más preferidos son compuestos en donde R^1 está seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido y $-X^1-CO_2R^a$ y en donde X^1 es un enlace.

Los compuestos preferidos adicionales de la invención son compuestos en donde, J, T y U son todos CH; y D es O, X es S, Y es C, Z es N; R^1 está seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, piridilo y piridilo sustituido, cada R^7 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro y tetrazolilo.

En un aspecto, la presente invención provee medicamentos para tratar una enfermedad o condición patológica seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y síndrome metabólico. Los medicamentos comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II.

Se revelan en la presente métodos para estimular la producción de insulina en un mamífero comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II al mamífero. En una instancia, la célula beta del páncreas es estimulada para producir insulina.

También se revelan métodos para estimular secreción de insulina dependiente de glucosa o producción en un mamífero comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II al mamífero. En una instancia, la célula beta del páncreas es estimulada para secretar insulina.

También se revela un método para disminuir la glucosa sanguínea en un mamífero. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II al mamífero. El método también comprende etapas para medir los niveles de glucosa sanguínea antes y después de la administración de un compuesto de la invención. Los niveles de glucosa sanguínea se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos de monitoreo de glucosa disponibles en el comercio que miden la glucosa sanguínea de muestras de sangre u orina. La glucosa sanguínea también se puede medir mediante glucómetros disponibles en el comercio que no requieren muestras de sangre o de orina. El Ejemplo biológico 5 provee métodos para medir los niveles de glucosa.

También se revela un método para reducir los triglicéridos sanguíneos en un mamífero. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II al mamífero. El método también comprende etapas para medir los niveles sanguíneos de triglicéridos antes y después de la administración de un compuesto de la invención. Los niveles de triglicéridos sanguíneos se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos de medición de los niveles de triglicéridos sanguíneos de muestras de sangre. El Ejemplo biológico 6 provee métodos para medir los niveles de triglicéridos.

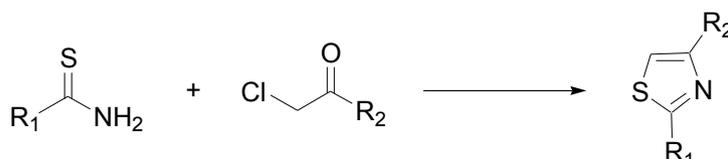
Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. La vía de síntesis de los compuestos de la presente invención no se limita a los métodos reseñados más adelante o tal como se provee en los Ejemplos. Cada uno de los compuestos puede requerir la manipulación de las condiciones a fin de ubicar diversos grupos funcionales y puede requerir el uso adecuado de grupos protectores. De ser necesaria, se puede lograr la purificación en una comuna de gel de sílice eluida con el adecuado sistema de solventes orgánicos. Además, se puede emplear HPLC de fase inversa o recristalización.

Se revelan en la presente métodos para elevar los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP) en una célula que expresa GPR119. El método comprende exponer a una célula que expresa GPR119 a un compuesto tal como se describe en la presente. Los niveles de AMP cíclico se determinan por los métodos descritos en la presente. Las células proferidas que expresan GPR119 son células pancreáticas, células de los islotes, células beta, células endocrinas intestinales y células L o células K.

Se pueden preparar compuestos de tiazol de la presente invención mediante métodos reseñados en general en el Esquema 1.

Esquema 1

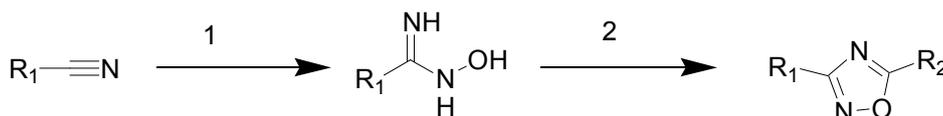


De acuerdo con el Esquema 1, una tioamida se puede condensar con una clorometilcetona para formar un intermedio tiazol adecuado. Las manipulaciones de los grupos R_1 y R_2 se pueden lograr tal como se provee en los siguientes Ejemplos.

De modo similar, los compuestos oxadiazol revelados en la presente se pueden preparar tal como se muestra en general en el Esquema 2.

15

Esquema 2



Aquí, el tratamiento de un nitrilo adecuado con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en presencia de K_2CO_3 (etapa 1) provee la N-hidroxiamidina, que se puede convertir en compuestos oxadiazol, por ejemplo, mediante R_2COOH , isobutilcloroformiato y trietilamina. Como en el caso anterior, se puede llevar a cabo la manipulación ulterior de R_1 y R_2 tal como se provee en los siguientes Ejemplos.

Composiciones y métodos de tratamiento

De acuerdo con la presente invención, se puede usar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II para la preparación de una composición farmacéutica de utilidad para tratar diabetes de tipo II. Además, se puede usar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II para la preparación de una composición farmacéutica de utilidad para tratar otras indicaciones que incluyen diabetes como un componente, tal como síndrome metabólico, además de indicaciones que se pueden mejorar como consecuencia del aumento de la producción de insulina (tales como las etapas tempranas de diabetes de tipo I).

Las composiciones de la invención pueden incluir compuestos de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres, tal como se definen en las reivindicaciones. En general, el compuesto se mezcla con portadores o excipiente(s) adecuados en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por "dosis terapéuticamente efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva", o indistintamente, "dosis farmacológicamente aceptable" o "cantidad farmacológicamente aceptable", se entiende que una cantidad suficiente del compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable estará presente a fin de lograr un resultado deseado, por ejemplo, aliviar un síntoma o complicación de diabetes de tipo II.

Los compuestos de la fórmula II que se usan en los medicamentos de la presente invención se pueden incorporar en diversas de las formulaciones para la administración terapéutica. Más particularmente, los compuestos de la fórmula II se pueden formular en composiciones farmacéuticas por combinación con portadores o diluyentes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y se pueden formular en preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, lechadas, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Como tales, la administración de los compuestos se puede lograr de diversas maneras, incluso la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica y/o intratraqueal. Además, el compuesto se puede administrar en una forma local más que sistémica, en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, los compuestos se pueden administrar en un liposoma.

Los compuestos de la fórmula I y la fórmula se pueden formular con excipientes, diluyentes o portadores comunes, y comprimir en comprimidos, o formular como elixires o soluciones para la administración oral conveniente, o administrar por las vías intramuscular o intravenosa. Los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica, y

se pueden formular como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden administrar solos, en combinación entre sí, o se pueden usar en combinación con otros compuestos conocidos (ver *Terapéutica de combinación* más adelante).

5 Las formulaciones adecuadas para el uso en la presente invención se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17^o ed.), que se incorpora a la presente por referencia. Además, para una breve revisión de los métodos para provisión de fármacos ver, Langer, *Science* (1990) 249:1527-1533, que se incorpora a la presente por referencia. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden fabricar de una forma conocida por los expertos en la técnica, es decir, por medios convencionales de procesos de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulado, 10 atrapamiento o liofilización. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplificativos y de ninguna manera son limitantes.

Para inyección, los compuestos se pueden formular en preparaciones por disolución, suspensión o emulsificación en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceite vegetal u otro similar, glicéridos del ácidos alifáticos sintéticos, ésteres del ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como 15 solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, estabilizadores y conservantes. De preferencia, los compuestos de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, de preferencia en buffers fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o solución fisiológica bufferada. Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes adecuados para la barrera que se desea permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

20 Para administración oral, los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden formular con facilidad por combinación con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten formular los compuestos como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones hidrofílicas y lipofílicas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener al mezclar los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente al moler una mezcla obtenida, y procesar le mezcla de gránulos, después de 25 añadir auxiliares adecuados, si se desea, a fin de obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluso lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes tales como polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, agar o ácido alginico o una de sus sales tales como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proveen con cubiertas adecuadas. Con este fin se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y adecuados solventes orgánicos o mezclas de solventes. Se 35 pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o cubiertas de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas ajustadas a presión fabricadas de gelatina, además de cápsulas blandas selladas preparadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas ajustadas a presión pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, 40 opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral deberían estar en formas de dosificación adecuadas para dicha administración.

45 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se proveen convenientemente en la forma de una presentación en rocío por aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, 50 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o de inhaladores de polvo seco sin propulsor. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar mediante la provisión de una válvula para proporcionar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y carretes, por ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

55 Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservador agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua. Además, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros glicéridos, todos los cuales se funden a temperatura del cuerpo, pero se solidifican a temperatura ambiente.

Además de las formulaciones antes descritas, los compuestos también se pueden formular como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con adecuados materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Alternativamente se pueden emplear otros sistemas de provisión para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de provisión para fármacos hidrofóbicos. En una forma de realización actualmente preferida, se pueden emplear liposomas de larga circulación, es decir, estables. Dichos liposomas se describen en general en Woodle, et al., patente de los Estados Unidos N.º 5.013.556. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de provisión tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos Nros. 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 y 4.008.719.

También se pueden emplear ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido ("DMSO"), aunque usualmente al costo de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden proporcionar mediante un sistema de liberación sostenida, por ejemplo matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos tipos de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida, según su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante pocas horas hasta más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender adecuados portadores o excipientes de fase sólida o de gel. Los ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen sin limitaciones carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso en la presente invención incluyen composiciones en las cuales los ingredientes activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad de composición administrada obviamente dependerá del sujeto tratado, del peso del sujeto, la severidad del trastorno, la forma de administración y el criterio del médico a cargo. La determinación de una cantidad efectiva está bien dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la detallada descripción provista en la presente.

Para cualquier compuesto usado en el método de la presente invención, se puede estimar una dosis terapéuticamente efectiva inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares, modelos animales o microdosis a sujetos humanos.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, al determinar LD₅₀, (la dosis letal para el 50% de la población) y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva para el 50% de la población). La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosis que no es tóxico para el uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra de preferencia dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen ED₅₀ con escasa o nada de toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango según la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidos por cada médico en vista de la condición del paciente. (Ver, por ejemplo, Fingl, et al., 1975, en: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. 1).

La cantidad de un compuesto activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación variará según la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Sin embargo, como pauta general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención, por

ejemplo, de preferencia contienen entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Una dosis unitaria de mayor preferencia está entre 1 mg y aproximadamente 20 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez por día, por ejemplo 2, 3, 4, 5 ó 6 veces por día, pero de preferencia 1 ó 2 veces por día, de manera tal que la dosis total para un adulto de 70 kg está en el rango de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de sujeto por administración, y dicha terapéutica se puede extender durante varias semanas o meses, y en algunos casos, años. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación específica para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta de cada individuo tratado; el momento y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la severidad de la enfermedad particular sometida a terapéutica, como comprenderán los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede tener un comprimido de 1 mg a aproximadamente 20 mg tomado una vez por día, o múltiples veces por día, o una cápsula o comprimido de liberación temporal tomada una vez por día y que contenga una cantidad proporcionalmente mayor de ingrediente activo. El efecto de liberación temporal se puede obtener mediante materiales de cápsula que se disuelven con distintos valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosis fuera de estos rangos en algunos casos, tal como será obvio para los expertos en la técnica. Además, se notará que el médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o concluir la terapia en conjunción con la respuesta de cada paciente.

Terapia de combinación

Como se observó con anterioridad, los compuestos de la presente invención en algunas instancias se usarán en combinación con otros agentes terapéuticos para obtener un efecto deseado. La selección de agentes adicionales dependerá en gran medida de la terapia blanco deseada (ver, por ejemplo, Turner N, et al., *Prog. Drug Res.* (1998) 51:33-94; Haffner S, *Diabetes Care* (1998) 21:160-178; y DeFronzo R, et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5 No. 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (ver, por ejemplo, Mahler R, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21:87-92; Bardin CW (ed.), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 6^o Edición (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson J, et al., *Ann. Intern. Med.* (1994) 121:928-935; Coniff R, et al., *Clin. Ther.* (1997) 19:16-26; Coniff R, et al., *Am. J. Med.* (1995) 98:443-451; e Iwamoto Y, et al., *Diabet. Med.* (1996) 13 365-370; Kwiterovich P, *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A):3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la diabetes se puede mejorar aún más mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto con la estructura general de la fórmula I o de la fórmula II y uno o más agentes activos adicionales, además de la administración de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II y cada agente activo en su propia formulación de dosis farmacéutica. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II y un inhibidor de DPP-IV al sujeto humano juntos en una única composición de formulación de dosis oral, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en diferentes formulaciones de dosis oral. Cuando se usan distintas formulaciones de dosis, se puede administrar un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II y uno o más agentes activos adicionales esencialmente al mismo tiempo (es decir, concurrentemente), o en distintos momentos escalonados (es decir, en secuencia). Se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de terapia de combinación se puede ver en la modulación (prevención del inicio de los síntomas o complicaciones asociados) de diabetes (o tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar diabetes y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), en donde los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden usar efectivamente en combinación, por ejemplo, con biguanidas (tales como metformina); tiazolidindionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona); inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 ("DPP-IV") (tales como vildagliptina y sitagliptina); agonistas de receptor de péptido 1 símil glucagón ("GLP-1") (tales como exanatida) (o GLP-1 miméticos); agonistas o agonistas parciales de PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales de PPAR; dehidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antigluco corticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa); sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohehexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida); pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina); otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida); insulina (o insulino miméticos); antagonistas de receptor de glucagón; péptido inhibidor gástrico ("GIP"); o GIP miméticos; además de los agentes activos analizados a continuación para tratar obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y/o síndrome metabólico.

Otro ejemplo de terapia de combinación se puede ver en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con obesidad, en donde los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden usar efectivamente en combinación, por ejemplo, con fenilpropanolamina, fenteramina; dietilpropiona; mazindol; fenfluramina; dexfenfluramina; fentiramina, agentes agonistas de adrenoceptor β -3; sibutramina; inhibidores de lipasa gastrointestinal (tales como

orlistato); y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con obesidad con los cuales se pueden usar efectivamente en combinación los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II, son por ejemplo, antagonistas de receptor de canabinoide-1 ("CB-1") (tales como rimonabant); agonistas o agonistas parciales de PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales de PPAR; neuropéptido Y; enterostatina; colecitoquinina; bombesina; amilina; receptores de histamina H₃; receptores de dopamina D₂; hormona estimulante de melanocitos; factor liberador de corticotrofina; galanina y ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Aún otro ejemplo de terapia de combinación se pueden ver en la modulación de hiperlipidemia (para tratar hiperlipidemia y sus complicaciones relacionadas), en donde se pueden usar los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II efectivamente en combinación, por ejemplo, con estatinas (tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina), inhibidores de CETP (tales como torcetrapib); un inhibidor de la absorción de colesterol (tales como ezetimiba); agonistas o agonistas parciales de PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta; agonistas o agonistas parciales dual de PPAR alfa, PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales de PPAR; derivados del ácido fenofíbrico (tales como gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato); resinas fijadoras del ácidos biliares (tales como colestipol o colestiramina); ácido nicotínico; probucol; betacaroteno; vitamina E; o vitamina C.

Otro ejemplo de terapia de combinación se puede ver en la modulación de aterosclerosis, en donde un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se administra en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos: un agente antihiperlipidémico; un agente elevador de HDL plasmático; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de hidroximetilglutaril (HMG) CoA-reductasa (también denominados estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina); un inhibidor de HMG-CoA-sintetasa; un inhibidor de escualenoepoxidasa; o un inhibidor de escualenosintetasa (también denominado un inhibidor de escualenosintetasa); un inhibidor de de acilcoenzima A-colesterolaciltransferasa (ACAT), tales como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de la absorción de colesterol, tales como β -sitosterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante del ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol o derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano con enlaces cruzados; un inductor de receptor de LDL; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil; vitamina B₆ (también denominada piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también denominado cianocobalamina); vitamina B₃ (también denominado ácido nicotínico y niacinamida); vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y beta-caroteno; un beta-bloqueante; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; agonistas o agonistas parciales de PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales de PPAR delta; agonistas o agonistas parciales de PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales de PPAR; y un inhibidor de la agregación plaquetaria, tales como antagonistas de receptor de fibrinógeno (es decir, antagonistas de receptor de glucoproteína IIb/IIIa fibrinógeno) y aspirina. Tal como se observó con anterioridad, los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden administrar en combinación con más de un agente activo adicional, por ejemplo, una combinación de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina) y aspirina, o un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa y un β -bloqueante.

Además, se pueden usar juntos una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos seleccionados del grupo que consiste en: un agente antihiperlipidémico; un agente elevador de HDL plasmático; un agente antihipercolesterolémico, tales como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de HMG-CoA-reductasa; un inhibidor de HMG-CoA-sintetasa; un inhibidor de escualenoepoxidasa, o un inhibidor de escualenosintetasa (también denominado inhibidor de escualenosintetasa); un inhibidor de acilcoenzima A-colesterolaciltransferasa; probucol; ácido nicotínico y sus sales; inhibidores de CETP tales como torcetrapib; un inhibidor de absorción de colesterol tales como ezetimiba; agonistas o agonistas parciales de PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales de PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR delta; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales duales de PPAR delta, PPAR gamma; agonistas o agonistas parciales duales de PPAR alfa, PPAR gamma; panagonistas o agonistas parciales de PPAR; niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante del ácidos biliares; un inductor de receptor de LDL; clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil; vitamina B₆ y sus sales farmacéuticamente aceptables; vitamina B₁₂; una vitamina antioxidante; un β -bloqueante; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; un inhibidor de agregación plaquetaria; un antagonista de receptor de fibrinógeno; aspirina; fentiraminas, agonistas de receptores β -3 adrenérgicos; sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa, otros secretagogos de insulina e insulina para la preparación de una composición farmacéutica de utilidad para los tratamientos antes descritos.

Un ejemplo adicional de terapia de combinación se puede ver en la modulación de síndrome metabólico (o el tratamiento de síndrome metabólico y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), en donde los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II se pueden usar efectivamente en combinación, por ejemplo, con los agentes activos analizados con anterioridad para modular o tratar diabetes, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis, y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados.

En otra forma de realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con ácido halofénico, un éster del ácido halofénico u otro profármaco del ácido halofénico, de preferencia con éster 2-acetilaminoetil del ácido (-)-(4-clorofenil)-(3-trifluorometilfenoxi)-acético (metaglidaseno).

Métodos de diagnóstico y/o imágenes

5 Los compuestos de la presente invención también son de utilidad en métodos de diagnóstico y/o de imágenes. Muchos métodos directos están disponibles para evaluar la biodistribución de un agente en el organismo tales como imágenes por resonancia magnética ("IRM"), tomografía por emisión de positrones ("PET"), tomografía computarizada por emisión de fotones únicos ("SPECT"). Cada uno de estos métodos puede detectar la distribución de un compuesto dentro del organismo si dicho compuesto contiene un átomo con las adecuadas propiedades nucleares. IRM detecta núcleos paramagnéticos; PET y SPECT detectan la emisión de partículas a partir de la degradación de los núcleos radiactivos.

15 La mayoría de los agentes terapéuticos no pueden ser detectados por estas técnicas sin modificaciones. En consecuencia, para PET es necesario incorporar un radionucleido emisor de positrones adecuado. Existen relativamente pocos isótopos emisores de positrones adecuados para rotular un agente terapéutico. El isótopo de carbono, ^{11}C , se ha usado para PET, pero tiene una corta vida media de 20,5 minutos. En consecuencia, las instalaciones para la síntesis y el uso generalmente están cerca de un ciclotrón cuando se genera un material de inicio precursor con ^{11}C . Otros isótopos tienen vidas medias aún más cortas. ^{13}N tiene una vida media de 10 minutos y ^{15}O tiene una vida aún más corta de 2 minutos. Las emisiones de ambos son más energéticas, sin embargo, que las de los estudios de ^{11}C y PET realizados con estos isótopos (ver, Clinical Positron Emission Tomography, Mosby Year Book, 1992, KF Hubner, et al., Capítulo 2). Otro isótopo de utilidad, ^{18}F , tiene una vida media de 110 minutos. Esto permite suficiente tiempo para la incorporación en un rastreador con marca radiactiva, para la purificación y para la administración en un sujeto humano o animal. Los compuestos con marca de ^{18}F se han usado en estudios sobre el metabolismo de glucosa y la localización de la captación de glucosa asociada con actividad cerebral. Por ejemplo, también se han usado ^{18}F -L-fluorodopa y otros análogos de receptor de dopamina para mapear la distribución de receptores de dopamina.

25 Las imágenes por SPECT emplean rastreadores de isótopos que emiten fotones de alta energía (emisores γ). El rango de isótopos de utilidad es mayor que para PET, pero SPECT provee menor resolución tridimensional. No obstante, SPECT es ampliamente usado para obtener información clínicamente significativa sobre la fijación de análogos, la ubicación y las tasas de depuración. Un isótopo de utilidad para las imágenes por SPECT es ^{123}I , un emisor γ con una vida media de 13,3 horas. Los compuestos rotulados con ^{123}I se pueden trasladar hasta aproximadamente 1000 millas del sitio de fabricación, o el propio isótopo se puede transportar para la síntesis local. El 85% de las emisiones del isótopo son fotones de 159 KeV, los cuales se miden con facilidad mediante la instrumentación SPECT actualmente en uso. Otros isótopos de halógeno pueden servir para las imágenes por PET o SPECT, o para rótulos rastreadores convencionales. Estos incluyen ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br por sus características de vida media y emisión útiles. En general, existen los medios químicos para sustituir cualquier residuo de halógeno para los isótopos descritos. En consecuencia, en la actualidad se dispone de las actividades bioquímicas o fisiológicas de cualquier homólogo de los compuestos descritos para su uso por parte de los expertos en la técnica, incluso homólogos estables de isótopos de halógenos.

40 En el contexto de la presente descripción, se proveen métodos para el diagnóstico de una enfermedad o condición patológica seleccionada de diabetes de tipo I y diabetes de tipo II, en donde el método comprende

(a) administrar a un sujeto que padece o está en situación de riesgo de padecer dicha enfermedad o condición patológica una cantidad capaz de crear imagen de un compuesto de la invención, en donde el compuesto tiene una marca isotópica; y

45 (b) obtener la imagen del sujeto para determinar la cantidad, la masa o el volumen de las células beta pancreáticas o las células endocrinas de los islotes; o evaluar la función de las células beta pancreáticas o las células endocrinas de los islotes.

De preferencia, el compuesto se rotula con ^{11}C o ^{14}C . También con preferencia, la determinación de la imagen se conduce por PET o SPECT.

Kits

50 Además, la presente descripción provee kits con dosis unitarias de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II, en dosis orales o inyectables. Además, se agrega en los recipientes que contiene las dosis unitarias un prospecto de información que describe el uso y los beneficios de los fármacos para el tratamiento de diabetes de tipo II, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico, y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados. Los compuestos preferidos y las dosis unitarias son los descritos con anterioridad en la presente.

55 Para las composiciones, métodos y kits provistos con anterioridad, un experto en la técnica comprenderá que los compuestos preferidos para el uso en cada uno son los compuestos que se anotaron como preferidos con

anterioridad. Los compuestos de mayor preferencia para las composiciones, métodos y kits son los compuestos provistos en los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

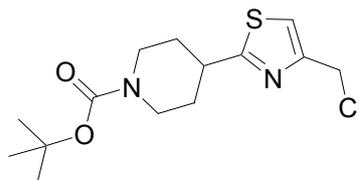
Sección experimental

- 5 Métodos generales: Todas las operaciones que incluyen materiales sensibles a humedad y/o a oxígeno se condujeron en atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio secado previamente. A menos que se indique otra cosa, se obtuvieron los materiales de fuentes disponibles en el comercio y se usaron sin ulterior purificación.

Se realizó cromatografía flash en gel de sílice E. Merck 60 (malla 240-400) de acuerdo con el protocolo de Still, Kahn, y Mitra (*J. Org. Chem.* (1978) 43, 2923). La cromatografía de capa fina se realizó con placas precubiertas adquiridas de E. Merck (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) y las manchas se visualizaron con luz ultravioleta después de agregar un agente de tinción adecuado.

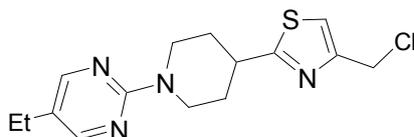
Los espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN") se registraron en un espectrómetro de resonancia Varian Inova-400. Las variaciones químicas ¹H RMN se dan en partes por millón (δ) campo abajo respecto de tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal de solvente residual (CHCl₃=δ 7,24, DMSO = δ 2,50) como estándar interno. La información de ¹H RMN se tabuló en el siguiente formato: cantidad de protones, multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constante(s) de acoplamiento (J) en Hertz, y en casos seleccionados, asignación de posición. Se aplica el prefijo app en los casos en los cuales la multiplicidad de la señal verdadera no se resolvió y br indica que se amplió la señal en cuestión.

Preparación del intermedio 1: éster ter-butilíco del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



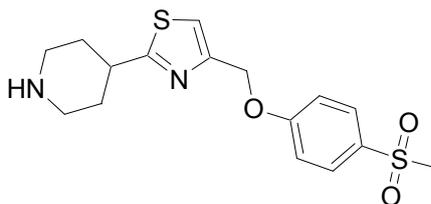
A una solución de éster ter-butilíco del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (4,9 g, 20 mmol) en acetona (80 mL) se añadió 1,3-dicloroacetona (3,3 g, 26 mmol), MgSO₄ (3,6 g, 30 mmol) y MgCO₃ (1,68 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con EtOAc (150 mL). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5%, NaHCO₃ saturado y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,20 (1H, s), 4,67 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Preparación del intermedio 2: 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina



30 El intermedio 2 se preparó de una manera análoga al intermedio 1 anterior.
¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,45 (2H, d), 7,62 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,52 (2H, q), 2,15 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,17 (3H, m).

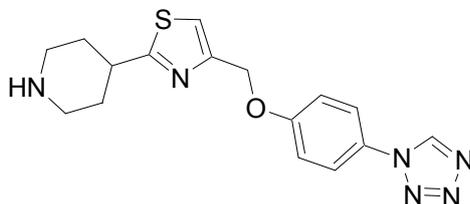
Preparación del intermedio 3: 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



35 Una solución de éster ter-butilíco del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (615 mg, 1,36 mmol) en metanol (10 mL) se trató con 10 mL de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego todos los solventes se eliminaron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal HCl.

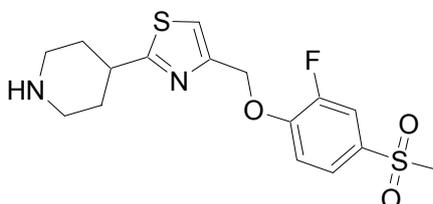
Preparación del intermedio 4: 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



5 El intermedio 4 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

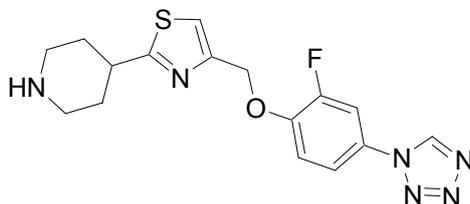
^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,01 (3H, m), 2,54 (3H, m), 1,92 (2H, m), 1,54 (2H, m).

Preparación del intermedio 5: 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



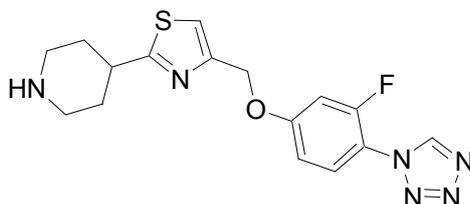
10 El intermedio 5 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 6: 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



El intermedio 6 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

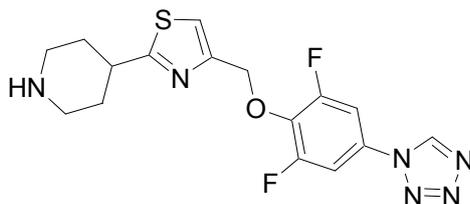
Preparación del intermedio 7: 4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



15

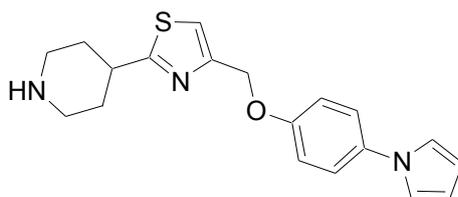
El intermedio 7 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 8: 4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



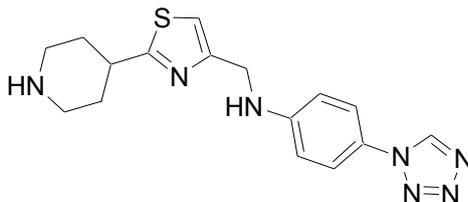
El intermedio 8 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

20 Preparación del intermedio 9: 4-[4-(4-Pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



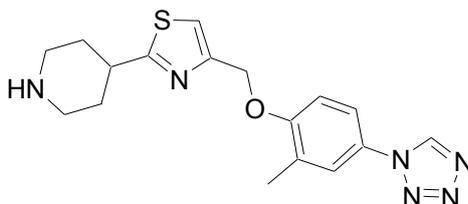
El intermedio 9 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 10: (2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetil)-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina



5 El intermedio 10 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

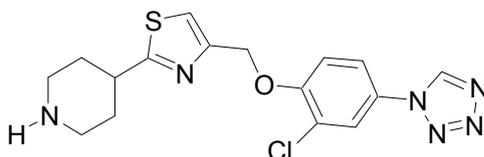
Preparación del intermedio 11: 4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



El intermedio 11 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

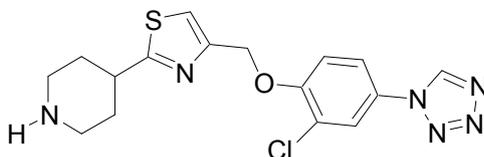
Preparación del intermedio 12: 4-[4-(2-Isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

10



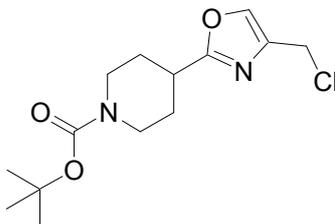
El intermedio 12 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 13: 4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



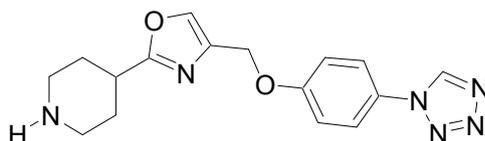
El intermedio 13 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

15 Preparación del intermedio 14: éster ter-butílico del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



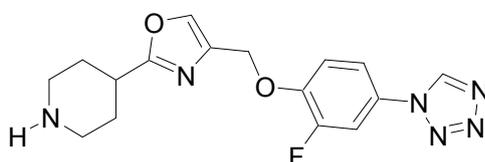
- Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 4-(4-hidroxiometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (800 mg, 2,84 mmol) (obtenida por reducción de éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico que se sintetizó de acuerdo con la publicación de patente U. S. N.º 2006/0135501 A1), TsCl (812 mg, 4,26 mmol) y trietilamina (1 mL, 752 mg, 7,44 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5%, NaHCO₃ saturado y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,53 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Preparación del intermedio 15: 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina



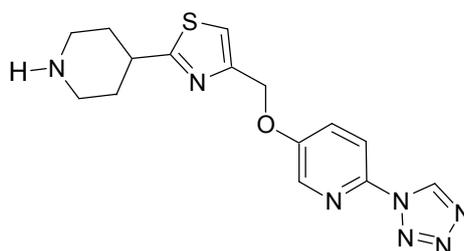
- 10 El intermedio 15 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 16: 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidina



El intermedio 16 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

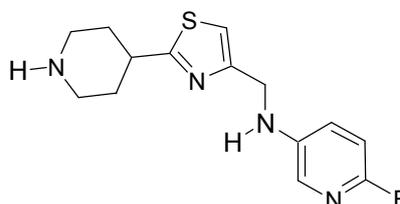
Preparación del intermedio 17: 5-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetoxi)-2-tetrazol-1-il-piridina



15

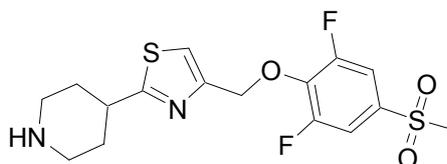
El intermedio 17 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 18: (6-fluoro-piridin-3-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetil)-amina



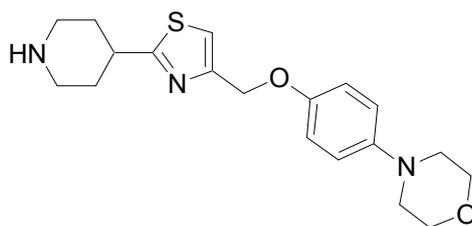
El intermedio 18 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

- 20 Preparación del intermedio 19: 4-[4-(2,6-difluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



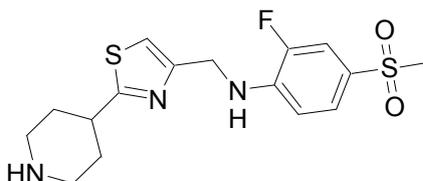
El intermedio 19 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 20: 4-[4-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolina



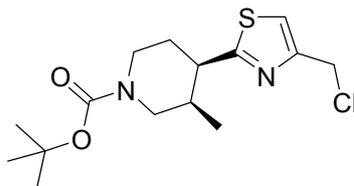
El intermedio 20 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 21: 4-[4-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolina



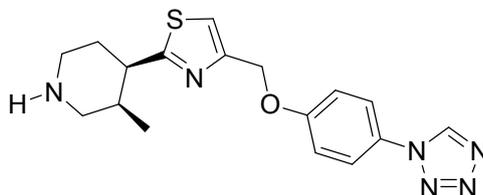
5 El intermedio 21 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 22: éster ter-butílico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-metil-piperidin-1-carboxílico



El intermedio 22 se preparó de una manera análoga al intermedio 1 anterior.

Preparación del intermedio 23: 3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



10

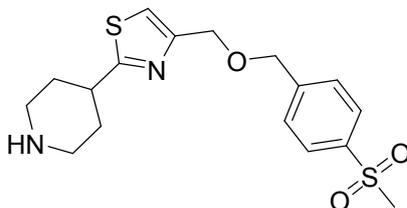
El intermedio 23 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Preparación del intermedio 24: 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidina



El intermedio 24 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

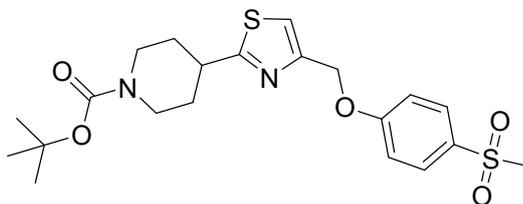
15 Preparación del intermedio 25: 4-[4-(4-metansulfonil-benciloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



El intermedio 25 se preparó de una manera análoga al intermedio 3 anterior.

Ejemplo 1

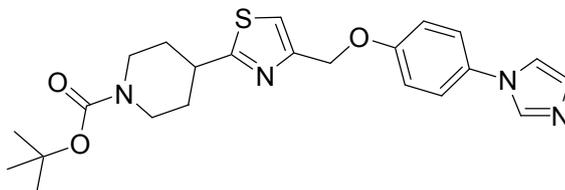
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



- 5 Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 1, 463 mg, 1,46 mmol), 4-metansulfonil-fenol (252 mg, 1,46 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2,92 mmol) en acetona (25 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,17 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,88 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,47 (9H, s).
- 10 Los compuestos en los Ejemplos 2-19 se sintetizaron a partir de éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 1), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (intermedio 2), éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 14) o con el correspondiente fenol, tiofenol, amina o anilina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (por ejemplo, DMF, CH_3CN); temperatura, base
- 15 (por ejemplo, NEt_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 2

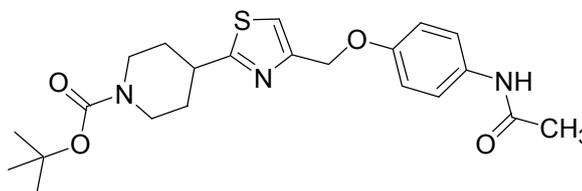
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



- 20 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,54 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,05 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Ejemplo 3

Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-acetilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

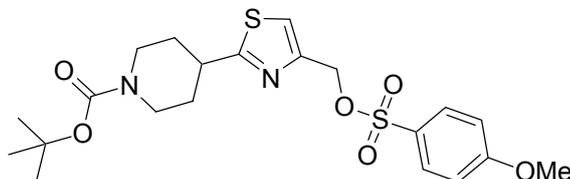


- 25 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 9,77 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,45 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,04 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,51 (2H, m), 1,39 (9H, s).

30

Ejemplo 4

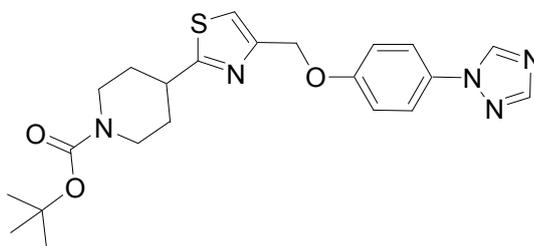
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metoxi-bencensulfoniloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,24 (1H, s), 6,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,50 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,85 (3H, s), 2,99 (1H, m), 2,82 (2H, m), 1,89~1,92 (2H, m), 1,53~1,57 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 5

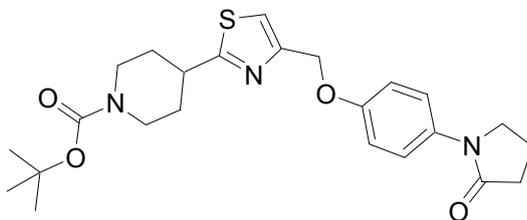
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoximetil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,47 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,2 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 6

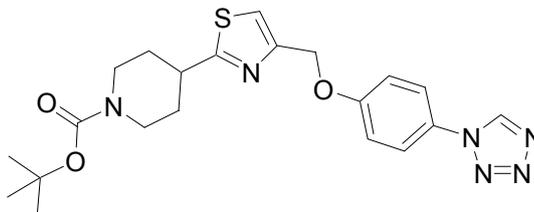
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[2-oxo-pirrolidin-1-il]-fenoximetil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,50 (2H, d), 7,20 (1H, s), 6,98 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,81 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,16 (4H, m), 1,73 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 7

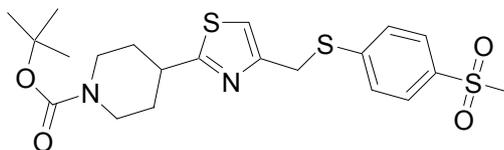
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,94 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,20 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,49 (9H, s).

Ejemplo 8

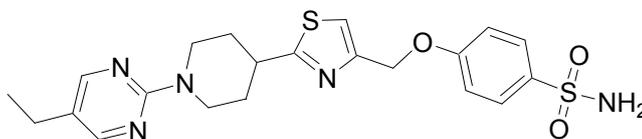
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,7 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,00 (1H, s), 4,24 (2H, s), 4,3 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,78 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 9

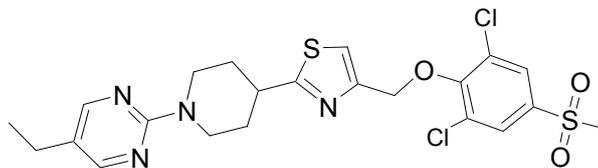
4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-bencensulfonamida



10 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 8,24 (2H, s), 7,73 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,20 (4H, m), 5,18 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,53 (3H, m).

Ejemplo 10

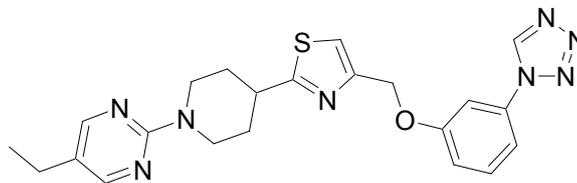
2-{4-[4-(2,6-Dicloro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



15 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 8,23 (2H, s), 7,99 (2H, s), 7,68 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,40 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,15 (3H, m).

Ejemplo 11

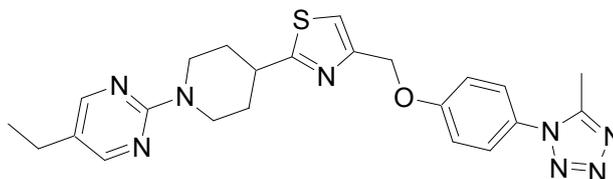
5-Etil-2-{4-[4-(3-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 9,05 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,10 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 12

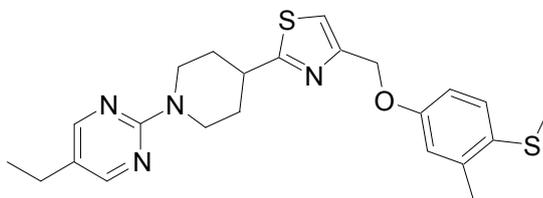
5-Etil-2-(4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-il)-pirimidina



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,47 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,8$ Hz).

Ejemplo 13

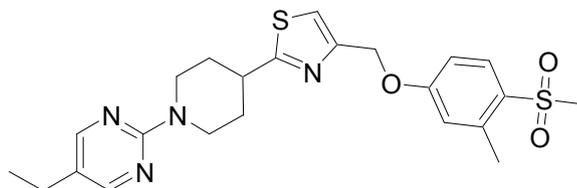
- 5 5-Etil-2-{4-[4-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23 (2H, s), 7,56 (1H, s), 7,16 (1H, m), 6,90 (1H, m), 6,86 (1H, m), 5,06 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,55 (4H, m), 3,01 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,09 (3H, m).

Ejemplo 14

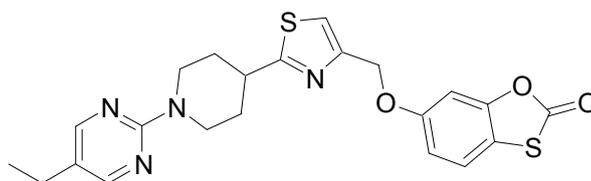
- 10 5-Etil-2-{4-[4-(4-metansulfonil-3-metil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (2H, s), 7,91 (1H, m), 7,20 (1H, s), 6,85 (2H, m), 5,14 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,23 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,13 (3H, m).

Ejemplo 15

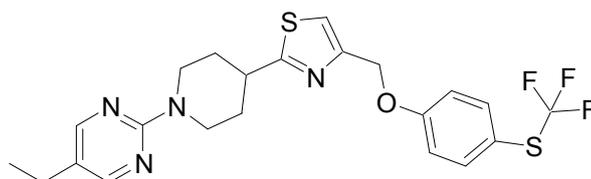
- 15 6-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-benzo[1,3]oxatiol-2-ona



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23 (2H, s), 7,64 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,03 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,09 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,12 (3H, t).

Ejemplo 16

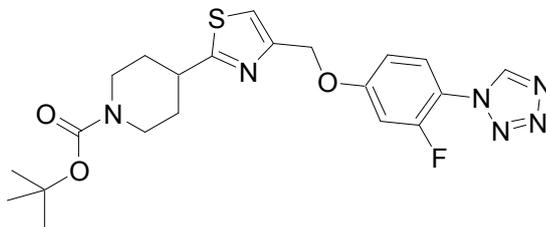
- 20 5-Etil-2-{4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23 (2H, s), 7,63 (3H, m), 7,18 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,08 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,13 (3H, t).

Ejemplo 17

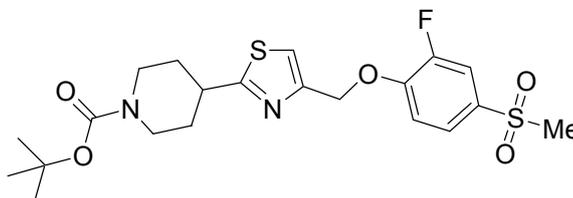
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,04 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,01 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Ejemplo 18

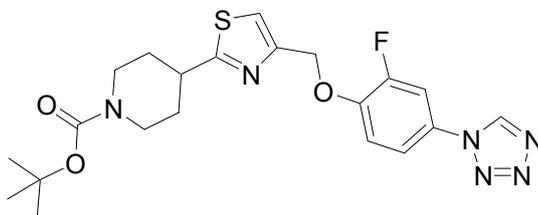
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,79 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,57 (1H, m), 5,31 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Ejemplo 19

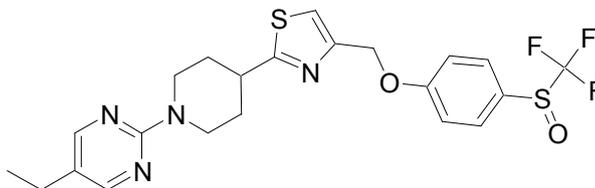
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 20

5-Etil-2-[4-[4-(4-trifluorometanesulfinil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina

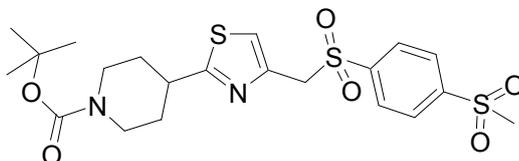


20 A una solución de 5-etil-2-[4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina (Ejemplo 16) en DCM a temperatura ambiente se añadió ácido 3-cloro-bencencarboperoico (2 eq.). La reacción se dejó bajo agitación durante 1,5 horas y una porción adicional del ácido 3-cloro-bencencarboperoico (1 eq.) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio; la capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto deseado. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,40 (2H, s), 7,58 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,02 (2H, d.), 5,17 (2H, s), 3,74 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,22 (4H, m), 1,24 (3H, m).

25

Ejemplo 21

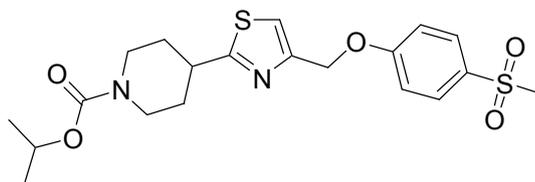
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-bencensulfonilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 8, 0,1 g, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió *m*CPBA (0,11 g, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavó con NaHSO₃ al 5%, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por
10 cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,03 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,29 (1H, s), 4,57 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,07 (3H, s), 2,92 (1H, m), 2,75 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,44 (9H, s).

Ejemplo 22

Éster isopropilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

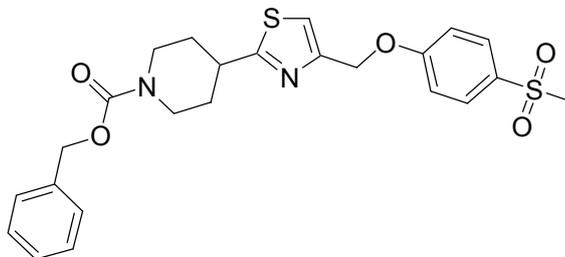


15 A la sal HCl (intermedio 3, 43 mg, ~0,12 mmol) de 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina se añadió 3 mL de THF, seguido por cloroformiato de isopropilo (solución 1,0 M en tolueno, 0,15 mL, 0,15 mmol) y Et₃N (0,05 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se dividió en EtOAc y H₂O. Tras concentrar la capa orgánica al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (40-70%) para dar el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s),
20 7,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,92 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,90 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,23 (6H, d, *J* = 6,4 Hz).

Los compuestos en los Ejemplos 23-46 se sintetizaron a partir de uno de los intermedios 3-13 o intermedios 15-25 con el correspondiente cloruro de sulfonilo, cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, cloroformiato, cloruro del ácido, cloruro de carbamilo o isocianato de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (por ejemplo, DMF, CH₃CN); temperatura,
25 base (por ejemplo, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 23

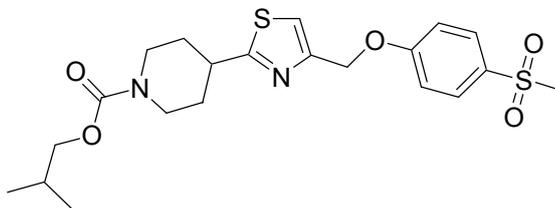
Éster bencilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



30 ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,31~7,37 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,22 (2H, s), 5,14 (2H, s), 4,29 (2H, m), 3,16~3,22 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,96 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70~1,80 (2H, m).

Ejemplo 24

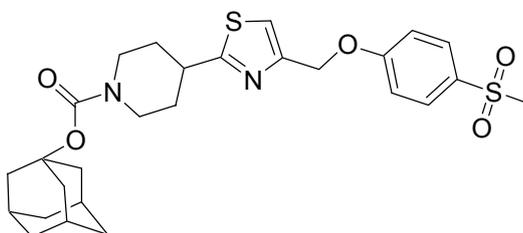
Éster isobutílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,87 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,93 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

Ejemplo 25

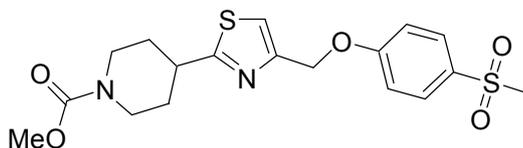
Éster damantan-1-ílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,12~3,20 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,05~2,17 (11H, m), 1,62~1,79 (8H, m).

Ejemplo 26

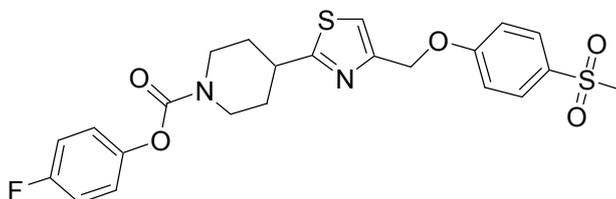
Éster metílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,14~3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70~1,80 (2H, m).

Ejemplo 27

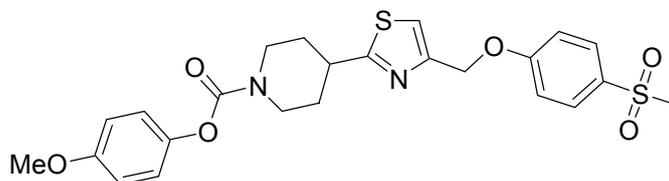
Éster 4-fluoro-fenílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01~7,09 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,37 (2H, m), 3,23~3,27 (1H, m), 3,19 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Ejemplo 28

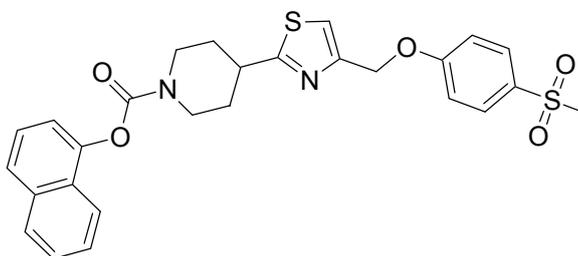
Éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,88 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,38 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,15~3,28 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,19 (2H, m), 1,87 (2H, m).

Ejemplo 29

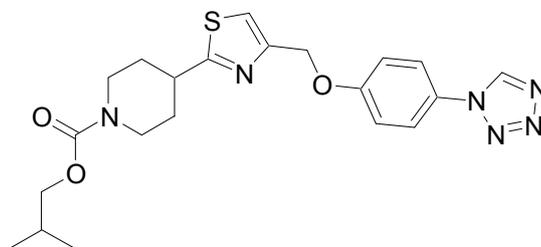
Éster naftalen-1-ílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,88 (4H, m), 7,72 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,29 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,64 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,27 (2H, m), 2,00 (2H, m).

Ejemplo 30

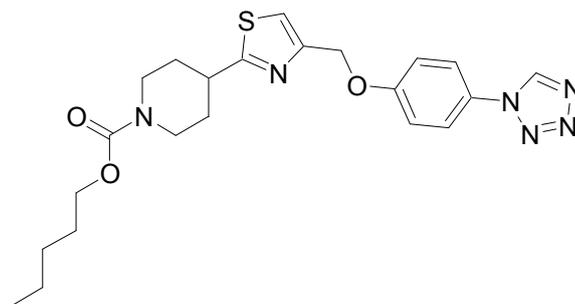
Éster isobutílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,94 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,14 (2H, d), 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, br), 3,85 (2H, d), 3,18 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,91 (6H, d).

Ejemplo 31

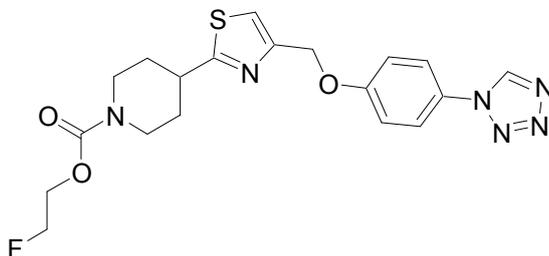
Éster pentílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,94 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, br), 4,09 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,35 (4H, m), 0,91 (3H, m).

Ejemplo 32

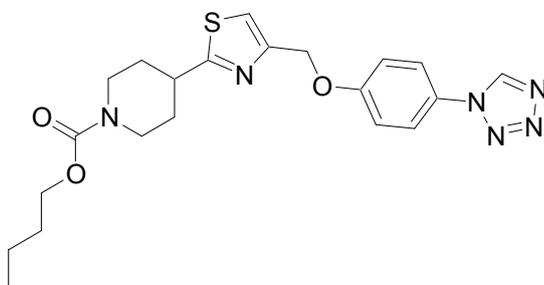
Éster 2-fluoro-etílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,70-4,30 (6H, m), 3,22 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Ejemplo 33

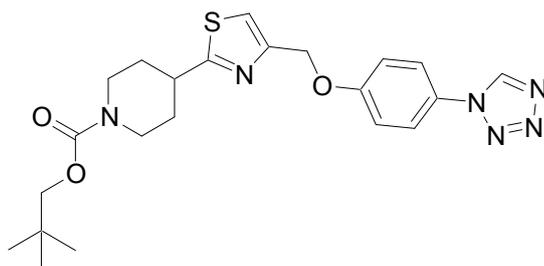
Éster butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,01 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, m), 4,10 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo 34

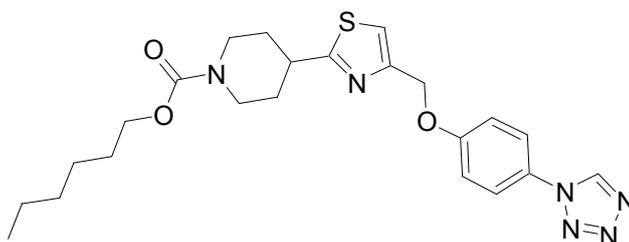
Éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,00 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,08 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,14 (2H, s), 4,17 (2H, br), 3,69 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,73 (2H, m), 0,86 (9H, s).

Ejemplo 35

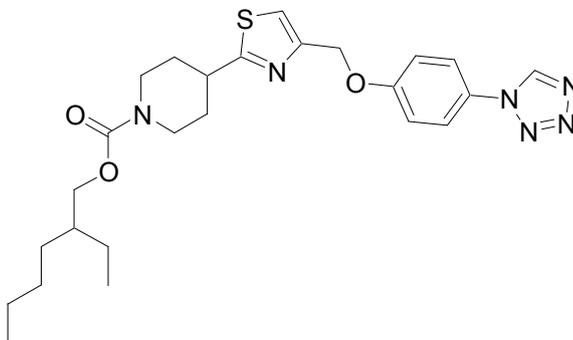
Éster hexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



^1H RMN (CDCl_3): δ 9,06 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, br), 4,09 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,33 (6H, m), 0,89 (3H, m).

Ejemplo 36

Éster 2-etil-hexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

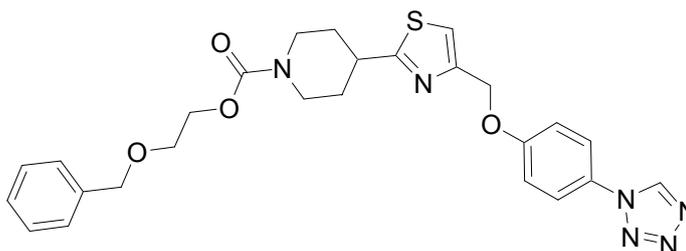


5

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 4,19 (2H, br), 3,95 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,35-1,20 (8H, m), 0,90-0,80 (6H, m).

Ejemplo 37

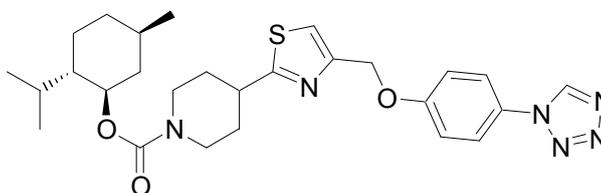
10 Éster 2-benciloxi-etílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30-7,20 (6H, m), 7,11 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,17 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,25-4,20 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,73 (2H, m).

Ejemplo 38

15 Éster 2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

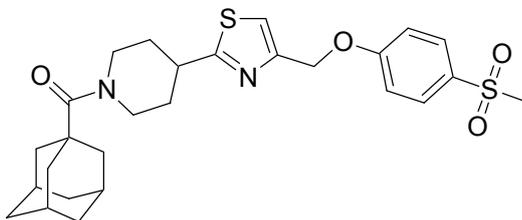


^1H RMN (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,58 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,05-0,70 (23H, m).

20

Ejemplo 39

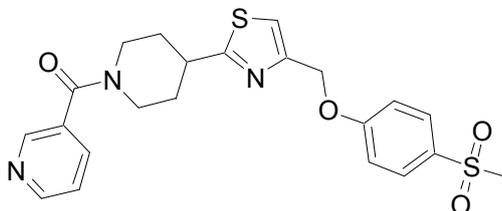
Adamantan-1-il-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,24~3,30 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,93~3,00 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,02~2,04 (9H, m), 1,70~1,80 (8H, m).

Ejemplo 40

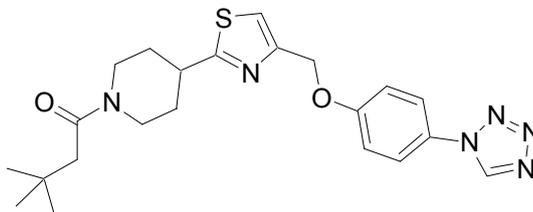
{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,69 (2H, m), 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,79 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,79 (2H, br), 3,86 (2H, br), 3,31 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 41

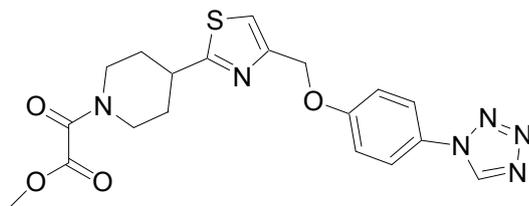
3,3-Dimetil-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona



15 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,52 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,96 (9H, s).

Ejemplo 42

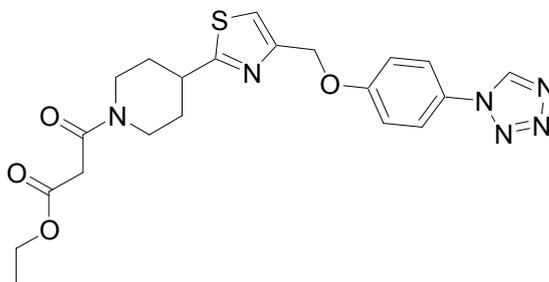
Éster metílico del ácido oxo-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acético



20 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,32 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,57 (2H, m).

Ejemplo 43

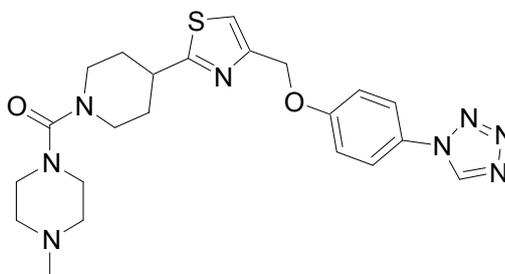
Éster etílico del ácido 3-oxo-3-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-propiónico



5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,94 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,15 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,65 (1H, m), 4,17 (2H, q), 3,87 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,26 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,27 (3H, t).

Ejemplo 44

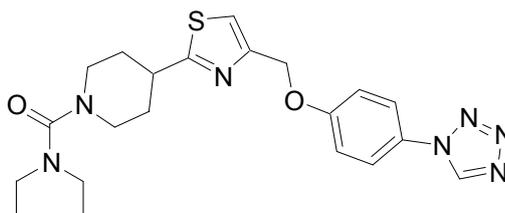
(4-metil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,29 (2H, d), 5,20 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,18 (5H, m), 2,95 (2H, d), 2,61 (3H, s), 2,38 (2H, m), 2,03 (4H, m), 1,65 (2H, m).

Ejemplo 45

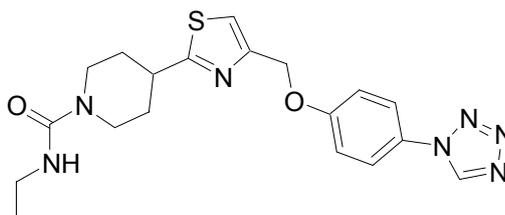
Dimetilamida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,20 (2H, s), 3,55 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,14 (4H, q), 2,81 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,02 (6H, t, $J = 6,8$ Hz).

Ejemplo 46

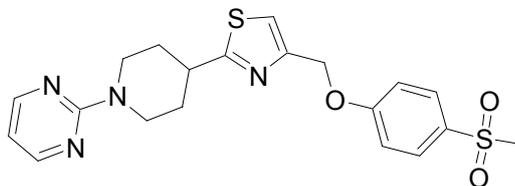
Etilamina del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,47 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,01 (2H, d), 3,17 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,52 (2H, m), 0,99 (3H, t, $J = 6,8$ Hz).

Ejemplo 47

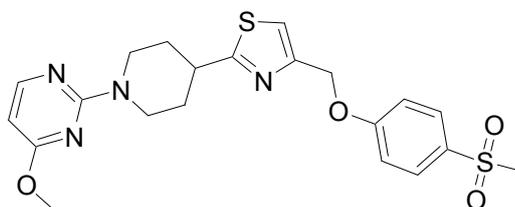
2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



- 5 Una mezcla de clorhidrato de 4-[4-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (100 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidina (30 mg, 1,1 eq.) y diisopropilamina (122 mg, 4 eq.) en *t*-PrOH (5 mL) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (60% EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,32 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,49 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,89 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,06 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).
- 10 Los compuestos en los Ejemplos 48-77 se sintetizaron a partir de uno de los intermedios 3-13 o intermedios 15-25 con el correspondiente 2-cloropirimidina sustituida, 2-yodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluoropiridina, 2-metansulfonil-pirimidina, 2-cloropirazina, 2-cloropiridazina u otros heterociclos apropiados de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 47. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (tales como DMF, CH_3CN); temperatura, base (tales como NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.
- 15

Ejemplo 48

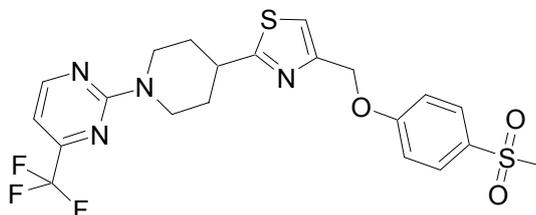
2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-4-metoxi-pirimidina



- 20 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,06 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,98 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,88 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,31 (1H, m), 3,04 (5H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 49

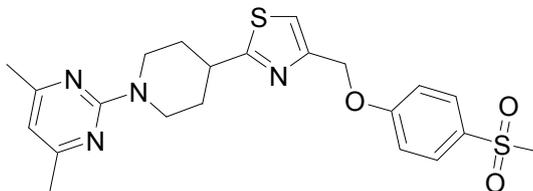
2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina



- 25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,24 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 50

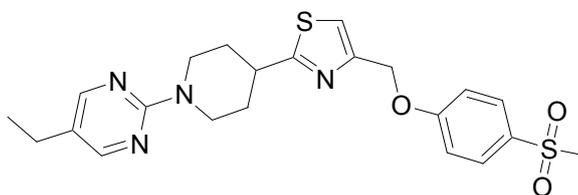
2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-4,6-dimetil-pirimidina



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,27 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,99 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,19 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 51

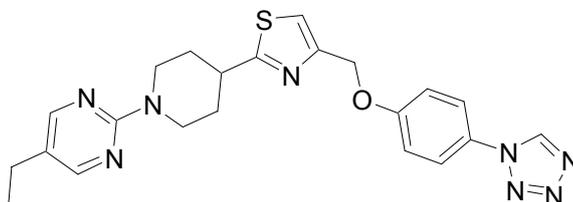
5-Etil-2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 52

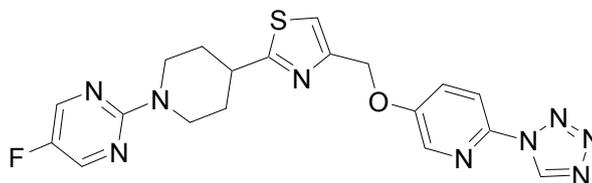
5-Etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 53

5-fluoro-2-[4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,07 (1H, s), 8,43 (2H, s), 8,41 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,71 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,58 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,59 (2H, m).

25

Ejemplo 54

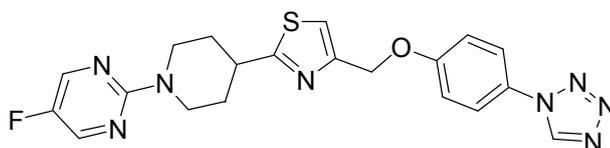
5-Bromo-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,29 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Ejemplo 55

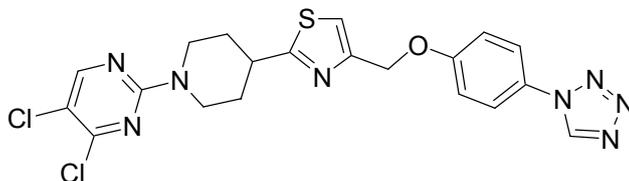
5-fluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,83 (2H, m).

Ejemplo 56

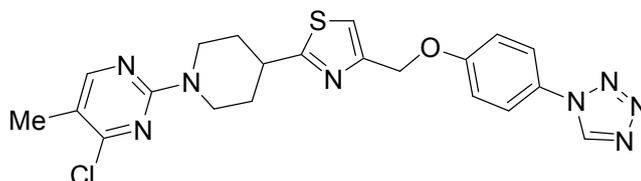
4,5-Dicloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,98 (2H, m).

Ejemplo 57

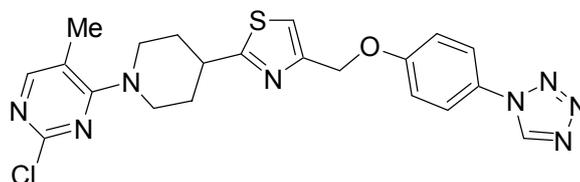
4-cloro-5-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,80 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 58

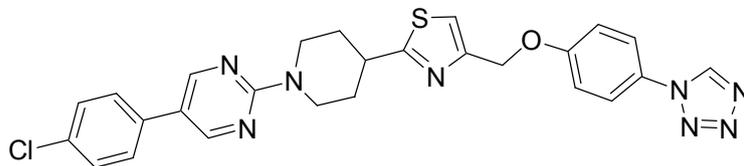
2-cloro-5-metil-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (2H, m).

Ejemplo 59

5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

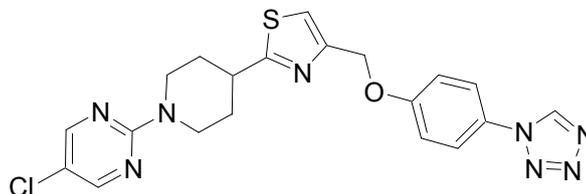


5

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,97 (1H, s), 8,71 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,48 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Ejemplo 60

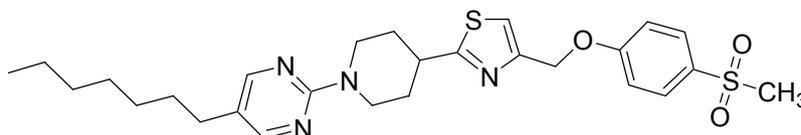
10 5-cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,23 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 61

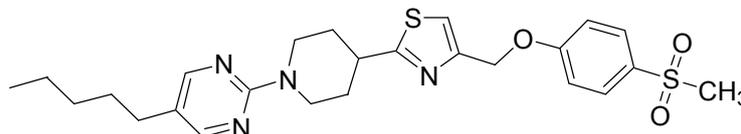
15 5-Heptil-2-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,89 (3H, t).

20 Ejemplo 62

2-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-pentil-pirimidina



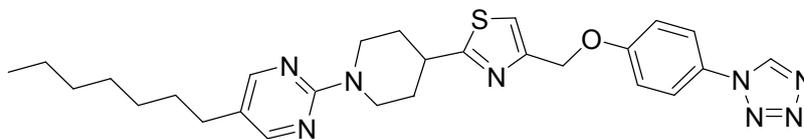
^1H RMN (CDCl_3): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,90 (3H, t).

25

ES 2 405 105 T3

Ejemplo 63

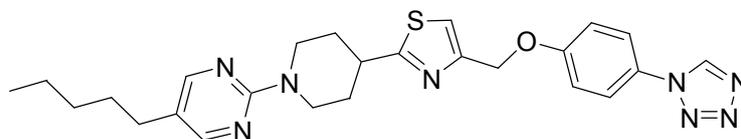
5-Heptil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,87 (3H, t).

Ejemplo 64

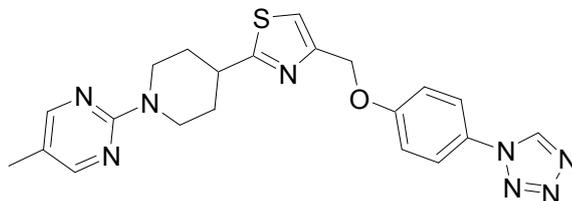
5-Pentil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,30 (4H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 65

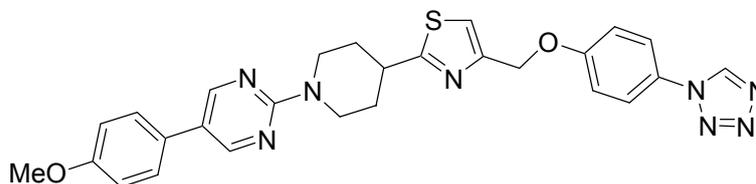
5-metil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,94 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, d), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 66

5-(4-metoxi-fenil)-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina

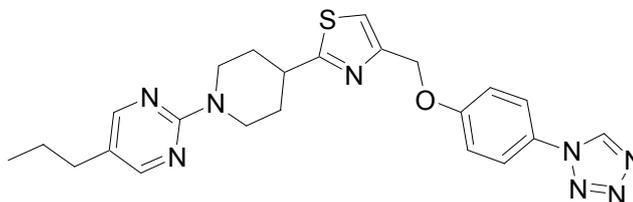


20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,52 (s, 2H), 7,61 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,12 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,85 (2H, m).

25

Ejemplo 67

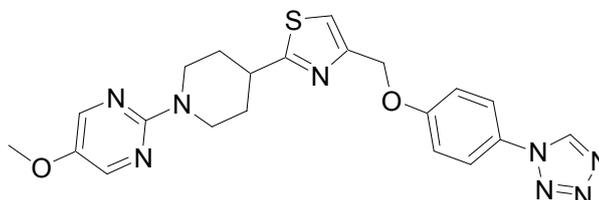
5-Propil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,9 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,4 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 68

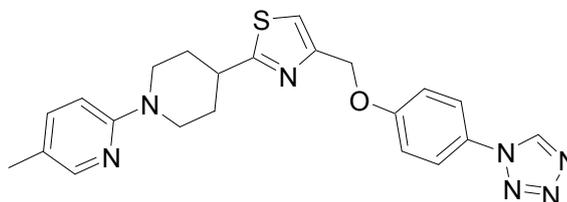
5-metoxi-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,93 (1H, s), 8,11 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,74 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,31 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m).

Ejemplo 69

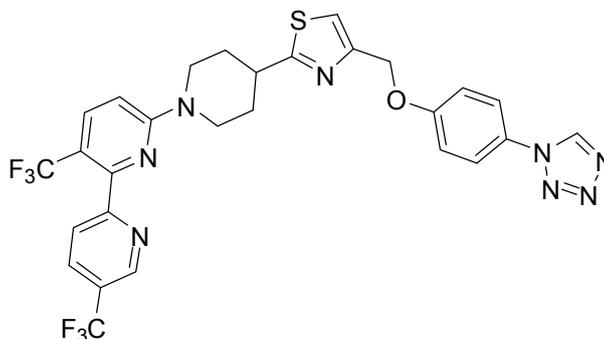
5'-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,18 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,33 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,89 (2H, m).

Ejemplo 70

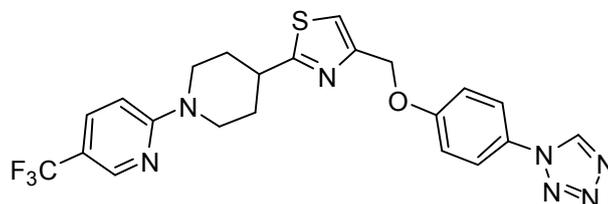
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5',6''-bis-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2';6',2'']terpiridina



20 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 8,81 (1H, m), 8,39 (1H, m), 8,13 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,8 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5,19 (2H, s), 4,48 (2H, d), 3,37 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Ejemplo 71

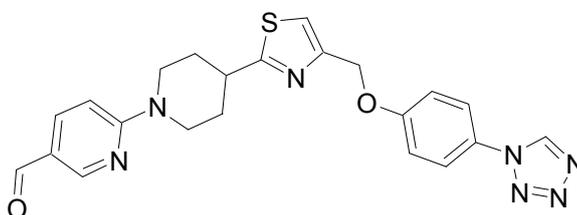
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 8,40 (1H, m), 7,81-7,75 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,48 (2H, d), 3,37 (1H, m), 3,1 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Ejemplo 72

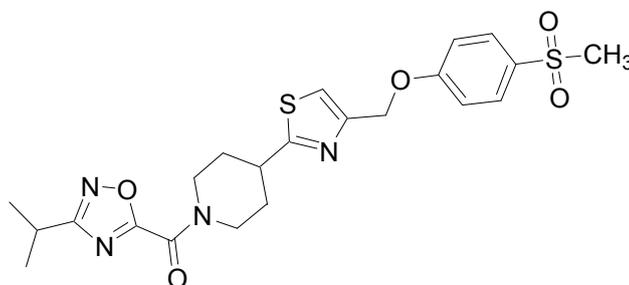
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbaldehído



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 2$ Hz), 7,8 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,2 (2H, s), 4,58 (2H, d), 3,41 (1H, m), 3,17 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,65 (2H, m).

Ejemplo 73

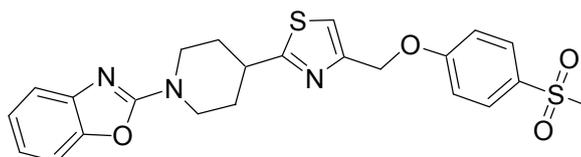
1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



15 ^1H RMN (CDCl $_3$): δ 7,87 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,76-4,68 (1H, m), 4,26-4,18 (1H, m), 3,4~3,3 (2H, m), 3,2~3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,32-2,2 (2H, m), 2,00-1,86 (2H, m), 1,36 (6H, d, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 74

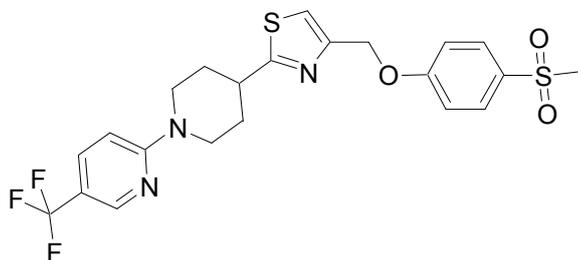
2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-benzooxazol



20 ^1H RMN (CDCl $_3$): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,01~7,19 (6H, m), 5,24 (2H, s), 4,42 (2H, m), 3,30 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,27 (2H, m), 1,95 (2H, m).

Ejemplo 75

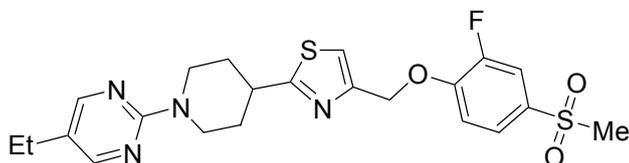
4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,4 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,63 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d), 6,69 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,55-4,50 (2H, m), 3,38-3,28 (1H, m), 3,20-3,10 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,30-2,20 (2H, m), 1,90-1,80 (2H, m).

Ejemplo 76

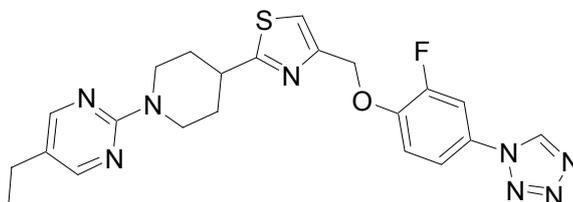
5-Etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,18 (2H, s), 7,65~7,70 (2H, m), 7,21~7,26 (2H, m), 5,30 (2H, s), 4,81~4,84 (2H, m), 3,25~3,28 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,00~3,07 (2H, m), 2,44 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,77~1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 77

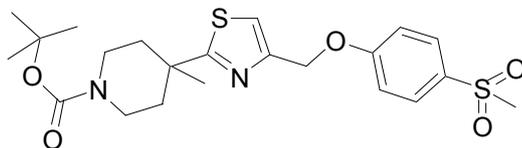
5-Etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



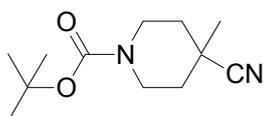
15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,96 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,25 (4H, m), 5,31 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,23 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 78

Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidin-1-carboxílico



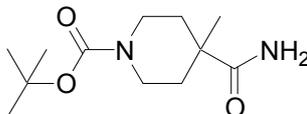
Etapa 1: éster ter-butilico del ácido 4-ciano-4-metil-piperidin-1-carboxílico



20

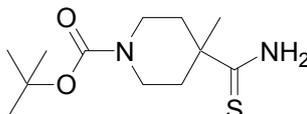
A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (4,52 g, 20 mmol) en THF (50 mL) se añadió LHMDS en THF (24 mL, 24 mmol) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió Mel (5,7 g). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 horas, luego se dividió en EtOAc y H₂O. Tras concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para dar el producto deseado.

Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidin-1-carboxílico



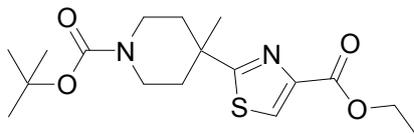
5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-ciano-4-metil-piperidin-1-carboxílico (2,24 g, 10 mmol) en metanol (25 mL) se añadió DMSO (1mL), NaOH 1 N acuoso (12 mL, 12 mmol) y H₂O₂ (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió en EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado.

Etapa 3: éster ter-butilico del ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico



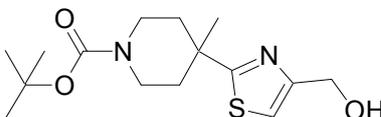
10 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidin-1-carboxílico (2,1 g, 8,7 mmol) en THF (30 mL) se añadió reactivo de Lawesson (3,5 g, 8,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió en EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado.

Etapa 4: éster ter-butilico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico



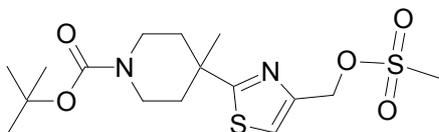
20 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (1 g, 4 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió bromopiruvato de etilo (0,78 g, 4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (15 mL), se añadieron Et₃N (1 mL) y di-*ter*-butildicarbonato (1,3 g) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado.

25 Etapa 5: éster ter-butilico del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico



30 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,6 g, 1,7 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió LiAlH₄ (0,1 g, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 horas y la reacción se neutralizó con EtOH. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado.

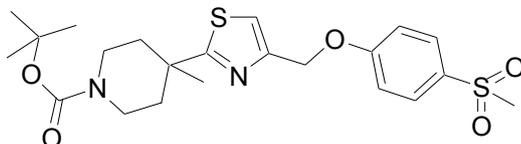
Etapa 6: éster ter-butilico del ácido 4-(4-metansulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico



35 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,42 g, 1,3 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,19 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,2 g, 2 mmol) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. Tras

secar (Na_2SO_4), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado.

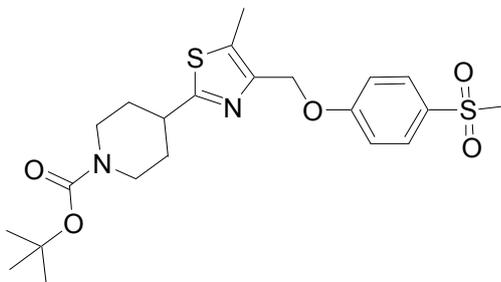
Etapa 7: éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidin-1-carboxílico



- 5 Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 4-(4-metansulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,2 g, 0,5 mmol), 4-metansulfonil-fenol (86 mg, 0,5 mmol) y Cs_2CO_3 (170 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se calentó a 40 °C durante la noche. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,83 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,09 (2H, m), 5,2 (2H, s), 3,64-3,54 (2H, m), 3,3~3,24 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,2~2,1 (2H, m), 1,72-1,64(2H, m), 1,41 (9H, s), 1,36 (3H, s).
- 10

Ejemplo 79

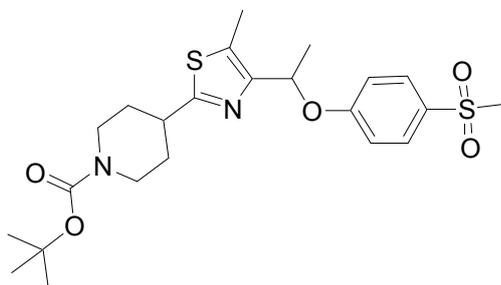
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



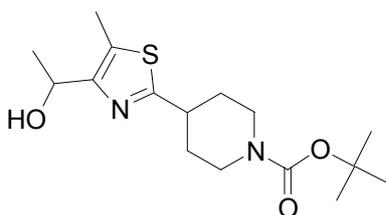
- 15 A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-metil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,18 g, 0,6 mmol), 4-metansulfonil-fenol (0,1 g, 0,6 mmol) y PPh_3 (0,19 g, 0,72 mmol) en THF (5 mL) se añadió dietilazodicarboxilato (DEAD) (0,22 g, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,9 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,2 (2H, s), 4,28-4,10 (2H, m), 3,14-3,04 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,9-2,8 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,1~2 (2H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,47 (9H, s).
- 20

Ejemplo 80

Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[1-(4-metansulfonil-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

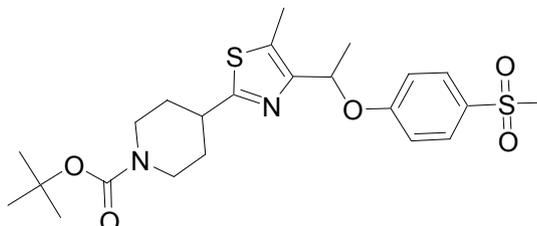


Etapa 1: éster ter-butílico del ácido 4-[4-(1-hidroxi-etil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-formil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,31 g, 1 mmol) en THF (10 mL) se añadió MeMgI (1 mL, 3 mmol) en Et₂O a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. Tras secar sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado.

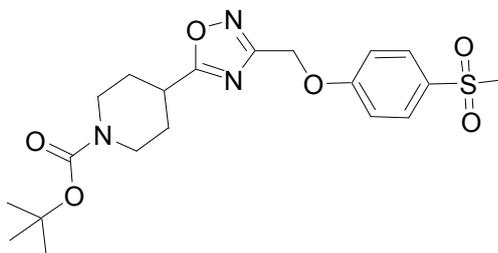
Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 4-[4-[1-(4-metansulfonil-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



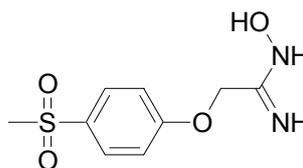
10 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-[4-(1-hidroxi-etil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,15 g, 0,46 mmol), 4-metansulfonil-fenol (0,08 g, 0,46 mmol) y PPh₃ (0,14 g, 0,55 mmol) en THF (5 mL) se añadió DEAD (0,1 g, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,79 (2H, m), 6,94 (2H, m), 5,59 (1H, q, J = 6 Hz), 4,2-4,04 (2H, m), 3,04-2,94 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,86-2,72 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,04-1,96 (2H, m), 1,67 (3H, d, J = 6 Hz), 1,66-1,58 (2H, m), 1,42 (9H, s).

15 Ejemplo 81

Éster ter-butilico del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

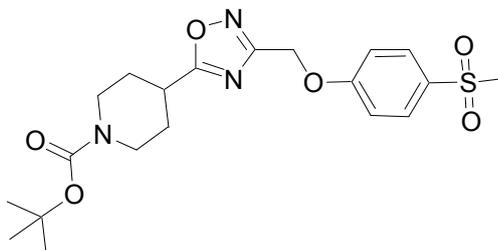


Etapa 1: N-hidroxi-2-(4-metansulfonil-fenoxi)-acetamida



20 A una mezcla de (4-metansulfonil-fenoxi)-acetonitrilo (2 g, 9,5 mmol), K₂CO₃ (1,3 g, 9,5 mmol) en H₂O (30 mL) y EtOH (15 mL) se añadió cloruro de hidrógeno e hidroxilamina (1,32 g, 19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y el etanol se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado.

25 Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

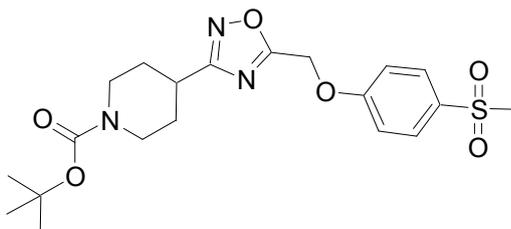


A una solución de éster mono-*ter*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (2,06 g, 9 mmol), NEt₃ (1,2 g, 12 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió isobutilcloroformiato (1,23 g, 9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió N-hidroxi-2-(4-metansulfonil-fenoxi)-acetamida (1,5 g, 6 mmol) a la mezcla.

- 5 Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,98 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,2-4,05 (2H, m), 3,14 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,12~2,04 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,46 (9H, s).

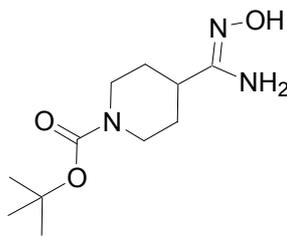
Ejemplo 82

Éster *ter*-butílico del ácido 4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico



10

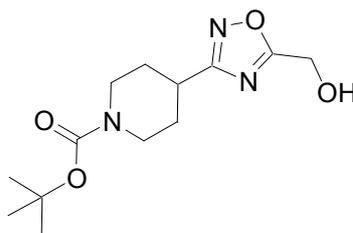
Etapla 1: éster *ter*-butílico del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico



15

A una mezcla de éster *ter*-butílico del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (6,3 g, 30 mmol), K₂CO₃ (4,2 g, 30 mmol) en H₂O (50 mL) y EtOH (30 mL) se añadió cloruro de hidrógeno e hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y etanol se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado.

Etapla 2: éster *ter*-butílico del ácido 4-(5-hidroxiacetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

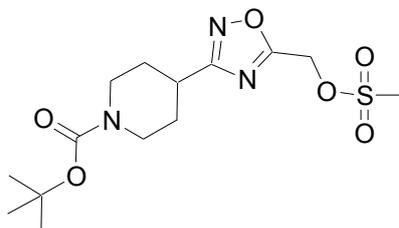


20

A una solución del ácido hidroxilacético (1,67 g, 22 mmol), NEt₃ (4,4 g, 44 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió isobutilcloroformiato (6 g, 44 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió éster *ter*-butílico del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (5,35 g, 22 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente; la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y se añadió NaOH acuoso (10 mL, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado.

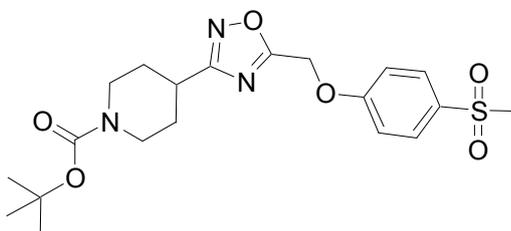
25

Etapa 3: éster ter-butilico del ácido 4-(5-metansulfoniloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



- 5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,1 g, 0,9 mmol) y trietilamina (0,14 g, 1,4 mmol) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado

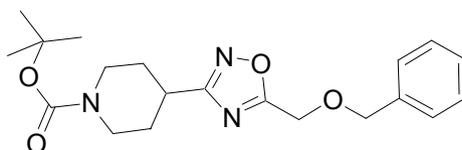
Etapa 4: éster ter-butilico del ácido 4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico



- 10 Una mezcla de éster ter-butílico del ácido 4-(5-metansulfoniloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (0,12 g, 0,33 mmol), 4-metansulfonil-fenol (86 mg, 0,5 mmol) y Cs₂CO₃ (0,33 g, 1 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,9 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,34 (2H, s), 4,2~4,05 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,04~2,85 (3H, m), 2,05~1,96 (2H, m), 1,8~1,7 (2H, m), 1,45 (9H, s).
- 15

Ejemplo 83

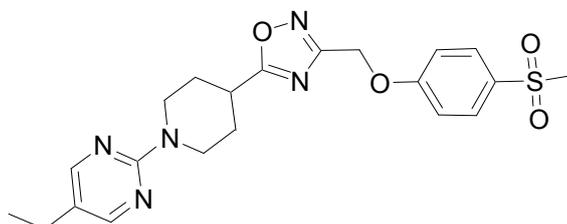
Éster ter-butilico del ácido 4-(5-benciloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



- 20 A una solución del ácido benciloxi-acético (5 g, 30 mmol), NEt₃ (3,6 g, 36 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió isobutilcloroformiato (4,1 g, 30 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió éster ter-butilico del ácido 4-(N-hidroxicarbamidoil)-piperidin-1-carboxílico (7,3 g, 30 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Tras secar (Na₂SO₄), el solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,4~7,3 (5H, m), 4,7 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,2~4,04 (2H, m), 3,02~2,84 (3H, m), 2,04~1,94 (2H, m), 1,84~1,7 (2H, m), 1,46 (9H, s).
- 25

Ejemplo 84

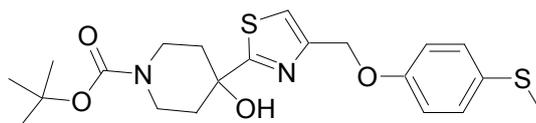
5-Etil-2-{4-[3-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



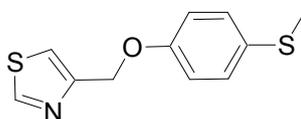
- 5 A la sal HCl cruda (0,18 g, ~0,5 mmol) de 4-[3-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada por tratamiento de éster ter-butílico del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 81) en dioxano con HCl 4 N, se añadió 2-propanol (3 mL), seguido por DIPEA (0,13 g, 1 mmol) y 2-cloro-5-etil-pirimidina (0,14 g, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Tras concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,89 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,75~4,65 (2H, m), 3,3~3,2 (1H, m), 3,2~3,1 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, q, *J* = 7,6 Hz), 2,22~2,16 (2H, m), 1,96~1,84 (2H, m), 1,19 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

Ejemplo 85

- 10 Éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

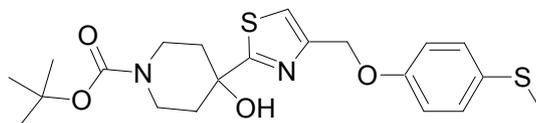


Etapa 1: 4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol



- 15 Una mezcla de clorhidrato de 4-clorometiltiazol (3,0 g, 17,6 mmol), 4-metilsulfanil-fenol (2,5 g, 1 eq.) y K₂CO₃ (6,1 g, 2,5 eq.) en acetona (60 mL) se calentó a reflujo durante 48 horas. Tras enfriar, el sólido se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto crudo se redisolvió en éter dietílico. La solución se lavó dos veces con solución de NaOH 2 N y luego con H₂O. Tras secar sobre Na₂SO₄, la eliminación del solvente dio el producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

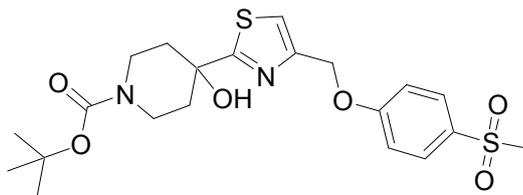
Etapa 2: éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



- 20 A una solución agitada de 4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol (3,92 g, 16,5 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (1,73 mL, 1,05 eq., 10,0 M en hexanos). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota una solución de 1-Boc-4-piperidona (3,30 g, 1 eq.) en THF (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se neutralizó por adición de H₂O (5 mL). La mayor parte del THF se eliminó al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 2:3) para obtener el producto deseado en forma de una espuma. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,27 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 6,93 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,14 (2H, s), 4,02 (2H, br), 3,27 (2H, br), 2,97 (1H, br), 2,45 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

30 Ejemplo 86

Éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



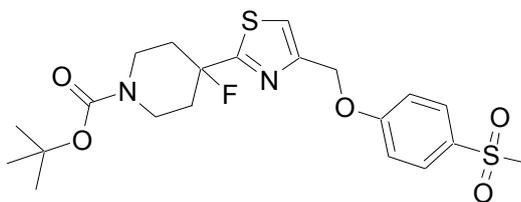
- 35 A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 85, 6,8 g, 15,6 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a temperatura ambiente se añadió *m*-CPBA (8,4 g, 2,2 eq.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 30 minutos, luego se lavó con solución de NaOH 2 N dos veces y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 3:2) para obtener el producto deseado en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,88

(2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,03 (2H, br), 3,27 (2H, br), 3,04 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

5

Ejemplo 87

Éster ter-butilico del ácido 4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



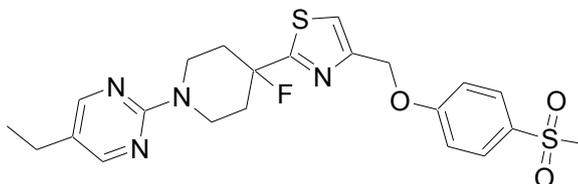
10

A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 86, 5,29 g, 11,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C se añadió DAST (1,8 mL, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de neutralizarla por adición de solución saturada de NaHCO_3 (20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 2:3) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,86 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, br), 3,19 (2H, br), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

15

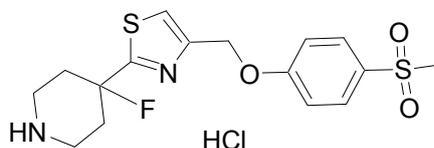
Ejemplo 88

5-Etil-2-{4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20

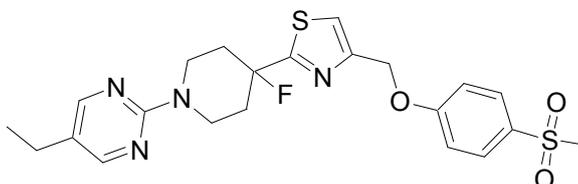
Etapla 1: Clorhidrato de 4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



25

A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 87, 4,24 g, 9,01 mmol) en metanol (50 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (15 mL). La solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó luego hasta sequedad al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Etapla 2: 5-Etil-2-{4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

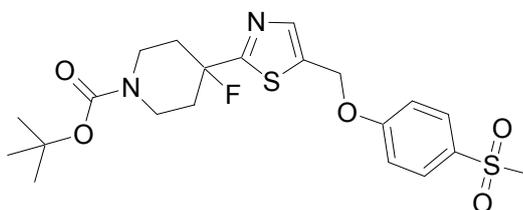


Una solución de clorhidrato de 4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (4,0 g, 9,01 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (1,55 g, 1,2 eq.) y DIPEA (4,7 g, 4 eq.) en 2-propanol (30 mL) en un recipiente a presión sellado se agitó a 160 °C (temperatura del baño de aceite) durante la noche. Tras enfriar, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,10 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,48 (2H, q, *J* = 7,6 Hz), 2,15 ~ 2,39 (4H, m), 1,21 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

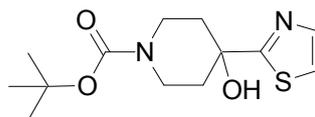
10

Ejemplo 89

Éster ter-butilíco del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1: éster ter-butilíco del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico

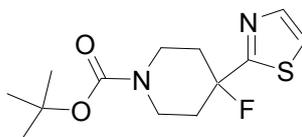


15

A una solución enfriada (-78 °C) y agitada de *n*-BuLi (2,6 mL, 1,05 eq., 10,0 M en hexanos) en Et₂O seco (20 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-bromotiazol (4,0 g, 24,4 mmol) en THF (10 mL) durante un periodo de 10 minutos. Después de agitar la mezcla amarilla a -78 °C durante 30 minutos, se añadió una solución de 1-Boc-4-piperidona (4,9 g, 1 eq.) en THF (20 mL) lentamente. La mezcla se continuó agitando luego durante otros 30 minutos antes de neutralizar la reacción por adición de agua (5 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (45% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un aceite espeso.

20

Etapa 2: éster ter-butilíco del ácido 4-fluoro-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico

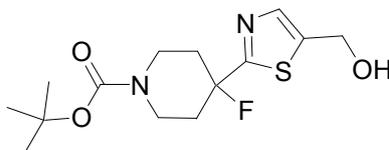


25

A una solución de éster ter-butilíco del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (4,36 g, 15,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0 °C se añadió DAST (2,4 mL, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de neutralizarla por adición de solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

30

Etapa 3: éster ter-butilíco del ácido 4-fluoro-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



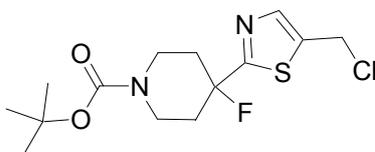
35

A una solución enfriada (-78 °C) y agitada de éster ter-butilíco del ácido 4-fluoro-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (3,65 g, 12,7 mmol) en THF (20 mL) se añadió *n*-BuLi (1,33 mL, 1,05 eq., 10,0 M en hexanos). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó una suspensión de paraformaldehído (383 mg, 1 eq.) en THF

(10 mL). La mezcla resultante se continuó agitando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otros 30 minutos y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (60% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido.

5

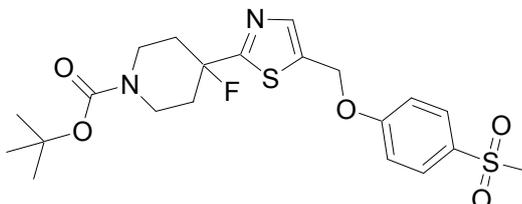
10 Etapa 4: éster ter-butilico del ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-fluoro-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1,34 g, 4,24 mmol) y piridina (426 mg, 1,3 eq.) en CH_2Cl_2 (30 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió MsCl (631 mg, 1,3 eq.). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente dio el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

15

Etapa 5: éster ter-butilico del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

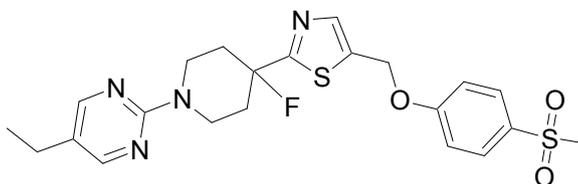


Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (1,42 g, 4,24 mmol), 4-metansulfonil-fenol (731 mg, 1,0 eq.) y K_2CO_3 (878 mg, 1,5 eq.) en acetona (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,86 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, br), 3,19 (2H, br), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

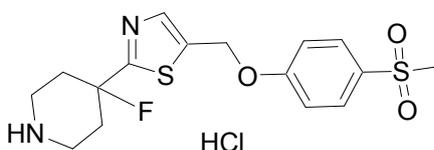
20

25 Ejemplo 90

5-Etil-2-[4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



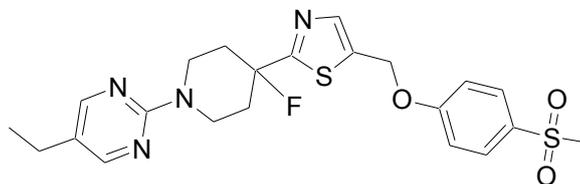
Etapa 1: clorhidrato de 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



30 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 89, 1,30 g, 2,76 mmol) en metanol (5 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (10 mL). La solución

resultante se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó luego hasta sequedad al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco.

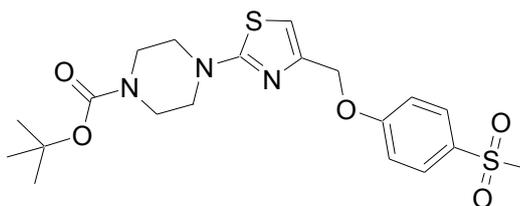
Etapa 2: 5-Etil-2-[4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



- 5 Una solución de clorhidrato de 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,2 g, 2,76 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (425 mg, 1,1 eq.) y DIPEA (1,4 g, 4 eq.) en 2-propanol (20 mL) en un recipiente a presión sellado se agitó a 160 °C (temperatura del baño de aceite) durante la noche. Tras enfriar, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄.
 10 Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,31 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,48 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,13 ~ 2,38 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz).

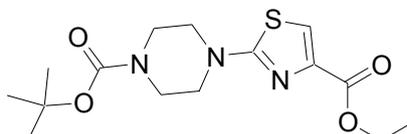
Ejemplo 91

Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico



15

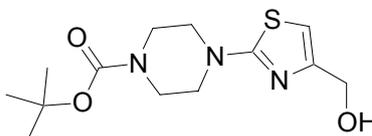
Etapa 1: Éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico



20

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (1,4 g, 5,93 mmol), éster ter-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1,16 g, 1,05 eq.) y DIPEA (1,15 g, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido.

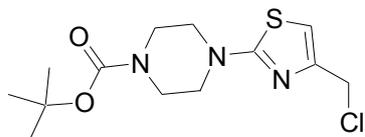
Etapa 2: éster ter-butílico del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico



25

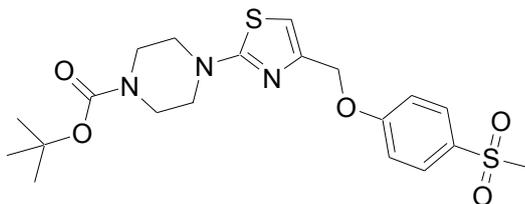
Una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1,15 g, 3,37 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se trató con LiAlH₄ (128 mg, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego la reacción se neutralizó con solución 2 N de NaOH. El sólido se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dio el producto deseado en forma de un aceite.

Etapa 3: éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico



- 5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (848 mg, 2,83 mmol) y DIPEA (550 mg, 1,5 eq.) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió MsCl (285 μL , 1,3 eq.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La solución de reacción se concentró luego al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para obtener el producto deseado en forma de un aceite.

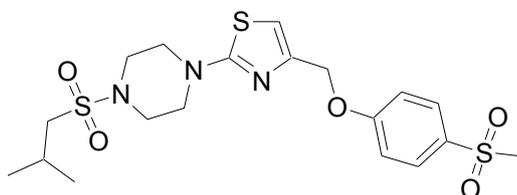
Etapa 4: éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico



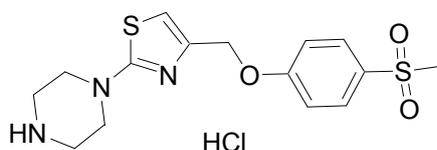
- 10 Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (700 mg, 2,20 mmol), 4-metansulfonil-fenol (417 mg, 1,1 eq.) y K_2CO_3 (609 mg, 2 eq.) en acetona (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,56 (4H, m), 3,48 (4H, m), 3,04 (3H, s), 1,49 (9H, s).

- 15 Ejemplo 92

1-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propan-1-sulfonil)-piperazina

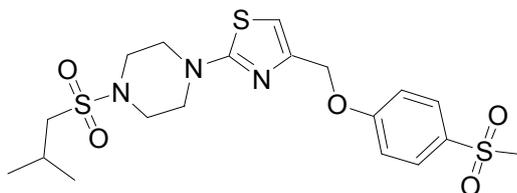


Etapa 1: clorhidrato de 1-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina



- 20 A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 91, 430 mg, 0,95 mmol) en metanol (5 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó luego hasta sequedad al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 2: 1-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propan-1-sulfonil)-piperazina

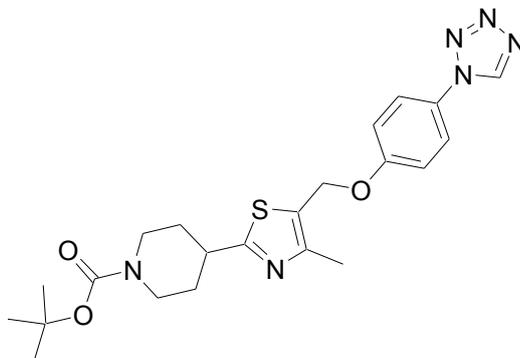


- 25 Una solución de clorhidrato de 1-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina (100 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (134 mL, 3 eq.) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió cloruro de isobutansulfonilo (41 mL, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante

1 hora, luego la solución de reacción se purificó directamente en gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,62 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,61 (4H, m), 3,39 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,78 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,32 (1H, m), 1,12 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

5 Ejemplo 93

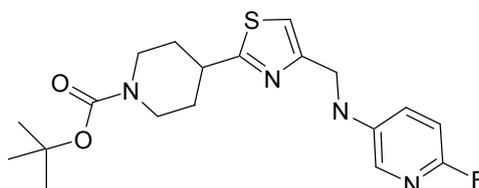
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(5-hidroximetil-4-metil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1,00 g, 3,2 mmol) en THF (6,4 mL) se añadió 4-tetrazol-1-il-fenol (0,52 g, 3,2 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 1,6 g). A esta solución se añadió ditertierbutilazodicarboxilato (1,1 g, 4,8 mmol), se agitó durante 4 horas y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,01 (1H, s), 7,66 (2H, d), 7,15 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,08 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 94

15 Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

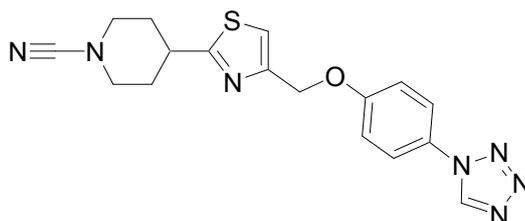


20 Se añadió 5-amino-2-fluoropiridina (0,476 g, 4,2 mmol) a éster ter-butílico del ácido 4-(4-formil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,84 g, 2,8 mmol) en DCM seco (10 mL). Se añadió luego triacetoxiborhidruro de sodio (0,9 g, 4,2 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . La capa orgánica se lavó con solución 2 M de NaOH, agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol: 10:1 v/v) para dar el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,59-7,60 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,76 (1H, dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz), 4,4 (2H, d), 4,20-4,31 (3H, m), 3,09-3,17 (1H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 1,77-1,47, (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 95

25 1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

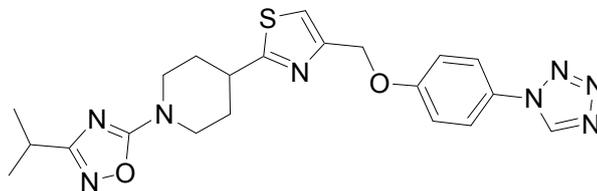
Etapas: 1: 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo



30 A una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) en cloroformo (25 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0,371 g, 3,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 48 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La reacción se filtró

a través de un taco de celite, se concentró y se cromatógrafió en gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado.

Etapas 2: 1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



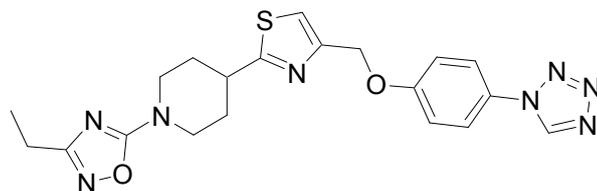
- 5 A una solución de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo (0,450, 1,22 mmol) y *N*-hidroxiisobutiramidina (0,150 g, 1,47 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió una solución 1 M de cloruro de cinc en THF (1,47 mL, 1,47 mmol) durante 15 min. La suspensión se dejó reposar durante 15 minutos y el precipitado blanco se recogió por filtración y se disolvió en HCl 4 N en etanol y agua (1:1). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y el precipitado sólido se filtró. El filtrado se neutralizó por adición de carbonato de sodio en exceso. El exceso se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite residual se cromatógrafió en gel de sílice (1:1 Hex/EtOAc) para obtener el compuesto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, m), 3,20 (3H, m), 2,89 (1H, m), 2,26 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,30 (6H, d).
- 10

Los tres ejemplos siguientes se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 95 usando la hidroxiamidina y el 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo requeridos.

15

Ejemplo 96

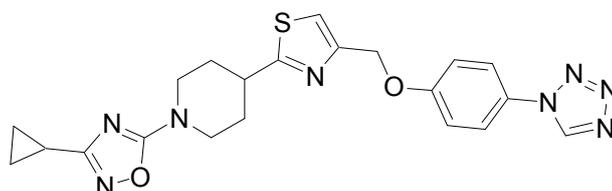
1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



- ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,85 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,22 (3H, m), 2,55 (2H, q), 2,17 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,35 (3H, t).
- 20

Ejemplo 97

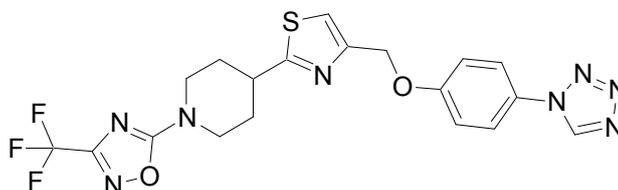
1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



- ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,90 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,22 (3H, m), 2,25 (2H, m), 1,88 (3H, m), 0,96 (4H, m).
- 25

Ejemplo 98

4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina

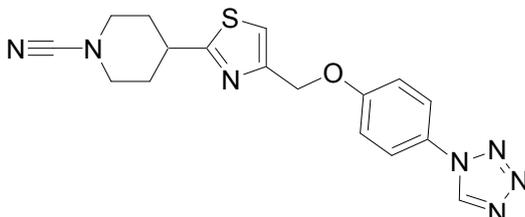


^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

Ejemplo 99

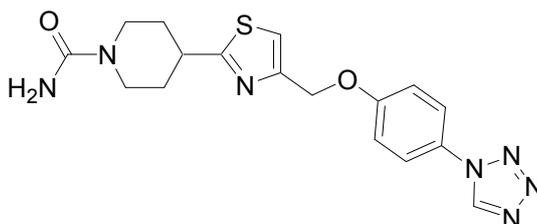
Amida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

5 Etapa 1: 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo



10 A una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) en cloroformo (25 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0,371 g, 3,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 48 horas luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La reacción se filtró a través de un taco de celite, se concentró y se cromatografió en gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado.

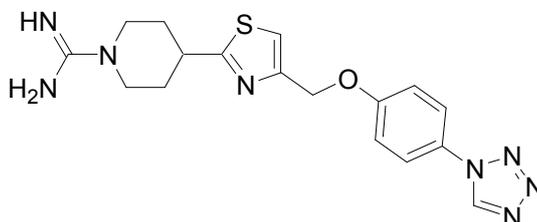
Etapa 2: Amida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo (1,07 g, 2,92 mmol) se disolvió en HCl 4 N en etanol/agua (1:1). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y el precipitado sólido se filtró. El filtrado se neutralizó por adición de carbonato de sodio en exceso. El exceso de carbonato de sodio se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El aceite residual se cromatografió en gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,167 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

Ejemplo 100

4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxamida



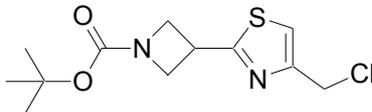
25 Una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (300 mg, 0,876 mmol), clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (0,128 g, 0,876 mmol) y trietilamina (0,122 mL, 0,876 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter para obtener el producto esperado. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,60(2H, br), 7,28 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,66 (2H, m).

30

Ejemplo 101

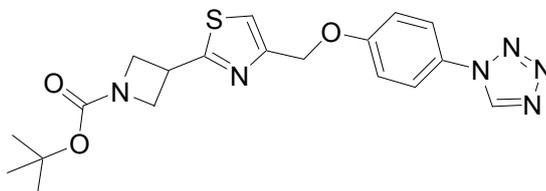
Éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidín-1-carboxílico

Etapa 1: éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-azetidín-1-carboxílico



- 5 A una solución de éster ter-butilico del ácido 3-tiocarbamoil-azetidín-1-carboxílico (0,800 g, 3,7 mmol) en acetona (15 mL) se añadió 1,3-dicloroacetona (0,611 g, 4,81 mmol), MgSO_4 (0,67 g, 5,6 mmol) y MgCO_3 (3,12 g, 3,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con EtOAc (20 mL). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO_3 al 5%, NaHCO_3 saturado y salmuera. Tras secar (Na_2SO_4), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado que se usó sin ulterior purificación.
- 10

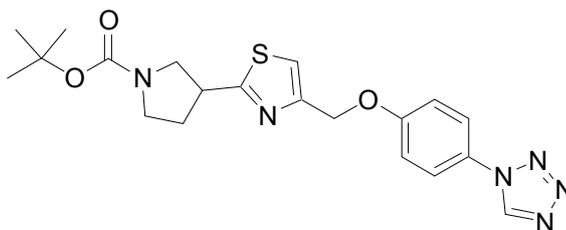
Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidín-1-carboxílico



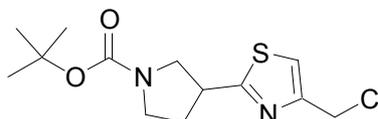
- 15 Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-azetidín-1-carboxílico (de la Etapa 1) (386 mg, 1,34 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (217 mg, 1,34 mmol), Cs_2CO_3 (655 mg, 2,01 mmol) y KI (22 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,32 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,25 (2H, s), 4,39 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,14 (1H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 102

- 20 Éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidín-1-carboxílico



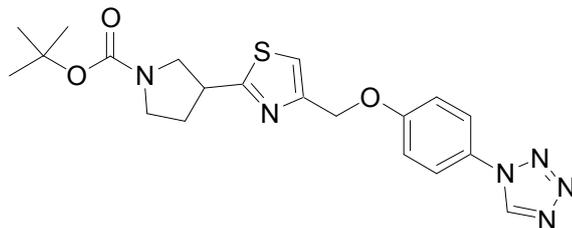
Etapa 1: éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidín-1-carboxílico



- 25 A una solución de éster ter-butilico del ácido 3-tiocarbamoil-pirrolidín-1-carboxílico (1,06 g, 4,60 mmol) en acetona (25 mL) se añadió 1,3-dicloroacetona (0,76 g, 5,98 mmol), MgSO_4 (0,83 g, 6,1 mmol) y MgCO_3 (3,87 g, 4,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con EtOAc (20 mL). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO_3 al 5%, NaHCO_3 saturado y salmuera. Tras secar (Na_2SO_4), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado que se usó sin ulterior purificación.

30

Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

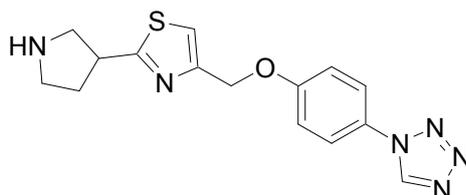


- 5 Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (de la Etapa 1) (775 mg, 2,56 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (415 mg, 2,56 mmol), CsCO₃ (1,25 mg, 3,84 mmol) y KI (44 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,27(1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 3,87 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 103

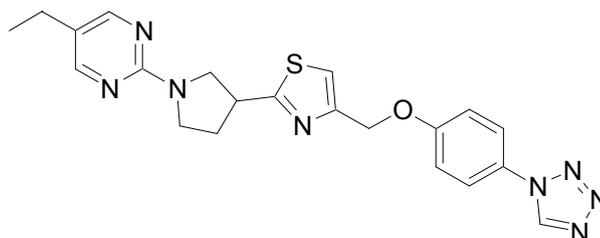
- 10 5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-pirimidina

Etapa 1: 1-[4-(2-Pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-tetrazol



- 15 Una solución de éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (del Ejemplo 102) (411 mg, 0,959 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (2 mL) se trataron con 1 mL de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal HCl.

Etapa 2: 5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-pirimidina

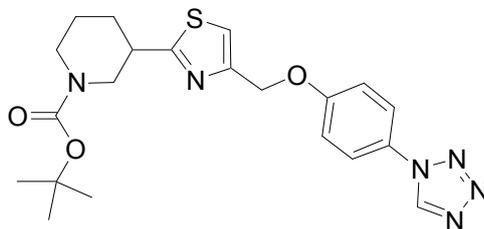


- 20 Una mezcla de clorhidrato de 1-[4-(2-pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-tetrazol (de la Etapa 1) (350 mg, 0,959 mmol), 2-cloropirimidina (0,23 mL, 2,0 eq.) y K₂CO₃ (398 mg, 2,88 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (50:50 EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,62 (2H, d), 7,27(1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,69 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,47 (2H, m), 2,37 (1H, m), 1,21 (3H, t).

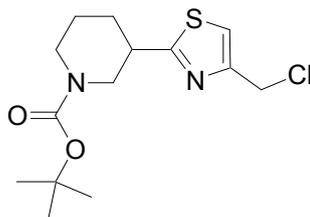
25

Ejemplo 104

Éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1: éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

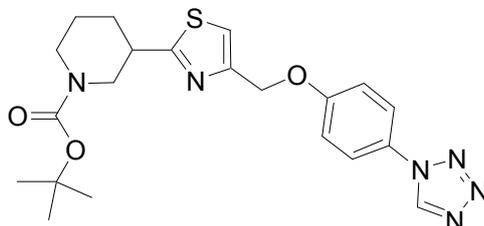


5

A una solución de éster ter-butilico del ácido 3-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (2,2 g, 9,02 mmol) en acetona (45 mL) se añadió 1,3-dicloroacetona (1,49 g, 11,7 mmol), MgSO_4 (1,63 g, 13,5 mmol) y MgCO_3 (0,76 g, 9,02 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con EtOAc (20 mL). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO_3 al 5%, NaHCO_3 saturado y salmuera. Tras secar (Na_2SO_4), el solvente se eliminó para obtener el producto deseado que se usó sin ulterior purificación.

10

Etapa 2: éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



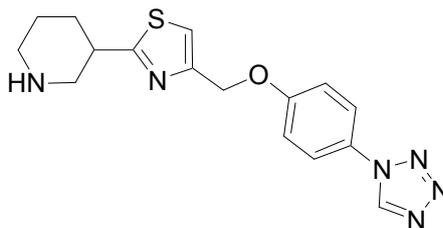
Una mezcla de éster ter-butilico del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (de la Etapa 1) (300 mg, 0,946 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (155 mg, 0,946 mmol), CsCO_3 (467 mg, 1,42 mmol) y KI (16 mg, 0,095 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar, el sólido se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para obtener el producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,26(1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,30 (1H, br), 4,02 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,10 (1H, br), 2,88 (1H, t), 2,21(1H, m), 1,77 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,47 (9H, s).

15

20 Ejemplo 105

5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

Etapa 1: 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

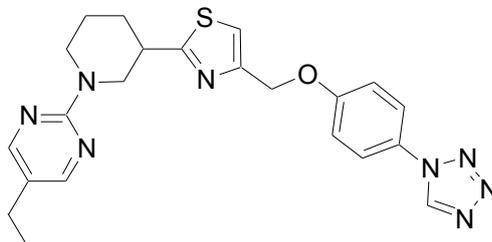


Una solución de éster ter-butilico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,13 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (2 mL) se trataron con 2 mL de HCl 4 N en dioxano. La solución

25

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal HCl.

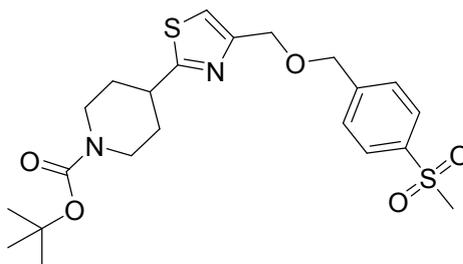
Etapa 2: 5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 5 Una mezcla de clorhidrato de 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (150 mg, 0,407 mmol), 2-cloropirimidina (0,074 mL, 2,0 eq.) y NaHCO₃ (171 mg, 2,03 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (50:50 EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,63 (2H, m), 7,26(1H, s), 7,17 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,97 (1H, m), 4,62 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,07 (1H, m), 2,46 (2H, q), 2,28(1H, m), 1,88 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 106

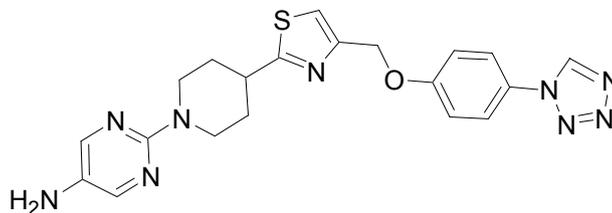
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-benciloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



- 15 Se disolvió hidroxibencil-4-metilsulfona (1,7 eq.) en DMF anhidra (10 mL), se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaH (2 eq.) en una porción. La reacción se dejó bajo agitación a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se añadió éster ter-butílico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 1) (0,632 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para obtener el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, s), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 107

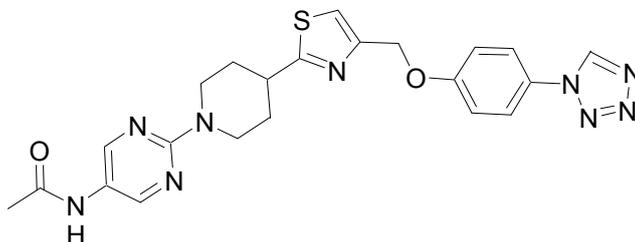
2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-ilamina



- 25 5-Nitro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (Ejemplo 192) (1,07 mmol), cloruro de amonio (3 eq.) y hierro en polvo (3 eq.) se suspendieron en EtOH:THF:H₂O (40:20:10) y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se concentró. El aceite resultante se disolvió en DMF y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) dio el producto esperado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,96 (1H, s), 7,97 (2H, m), 7,90 (2H, m), 7,63 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,44 (2H, m), 3,73 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,95 (2H, m).

Ejemplo 108

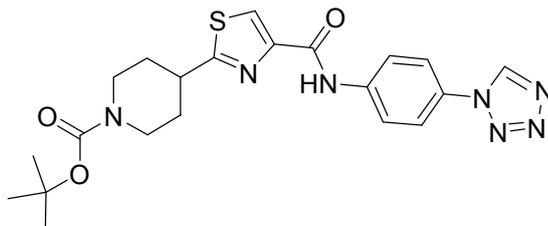
N-(2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-acetamida



5 2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-ilamina (Ejemplo 107) (0,321 mmol) se disolvió en DCM y se añadió trietilamina (2 eq.). La reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (1 eq.) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice del aceite resultante (DCM/MeOH) dio el producto esperado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,84 (1H, s), 8,36 (2H, s), 7,55 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,11 (2H, m), 6,94 (1H, s), 5,16 (2H, s), 4,77 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,75 (2H, m).

Ejemplo 109

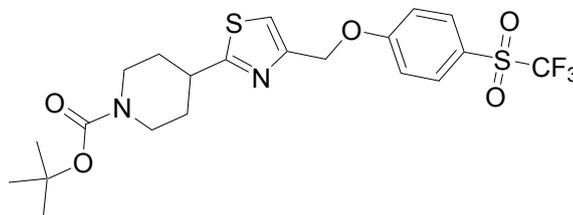
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 Se disolvió éster ter-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1,28 mmol) en DMF anhidra (20 mL). A la solución se añadió trietilamina (4 eq.) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1,5 eq.). La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar 4-tetrazol-1-il-fenilamina (1,2 eq.). La reacción se agitó durante la noche, se neutralizó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado orgánico se concentró al vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna (EtOAC/Hex) dando el producto esperado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,37 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,72 (2H, d), 4,23 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 110

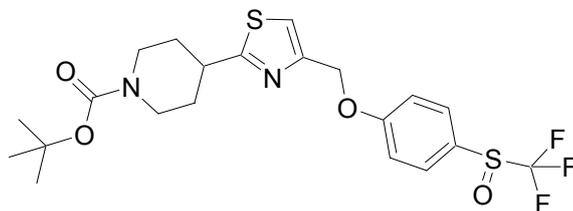
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-trifluorometansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



25 A una solución de éster ter-butílico del ácido [4-(4-trifluorometansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 134) (1,12 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido 3-cloro-bencencarboperoxoico (2 eq.). La reacción se dejó bajo agitación durante 1,5 horas y una porción adicional del ácido 3-cloro-bencencarboperoxoico (1 eq.) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, la capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener tanto la sulfona esperada como productos de sulfóxido. Sulfona: ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,05 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 7,44 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,32 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 111

Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-trifluorometansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

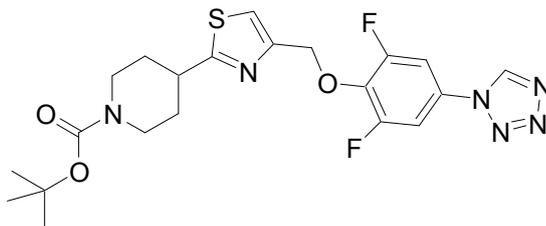


5 Este compuesto se aisló de la mezcla de reacción del ejemplo anterior. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,02 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,31 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,38 (9H, s).

10 Los Ejemplos 112-145 se sintetizaron a partir de éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 1), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (intermedio 2) o éster ter-butilico del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 14) con el correspondiente fenol, tiofenol, amina o anilina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (tales como DMF, CH_3CN); temperatura, base (tales como NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

15 Ejemplo 112

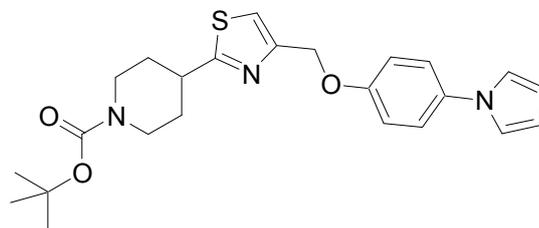
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,30 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,47 (9H, s).

20 Ejemplo 113

Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

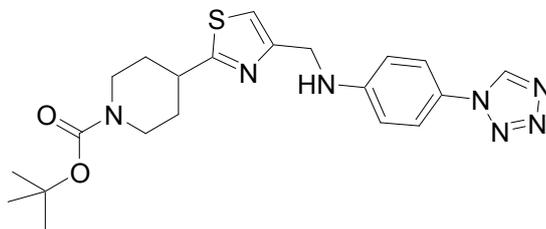


^1H RMN (CDCl_3): δ 7,24 (3H, m), 7,01 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

25

Ejemplo 114

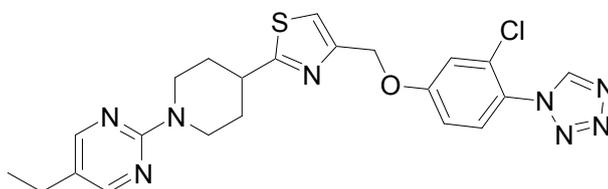
Éster ter-butílico del ácido 4-{4-[(4-tetrazol-1-il-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,85 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,72 (2H, m), 4,76 (1H, s), 4,44 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 115

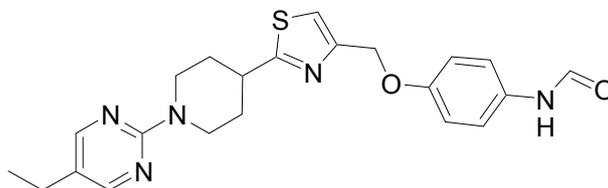
2-{4-[4-(3-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,93 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,48 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,22 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 116

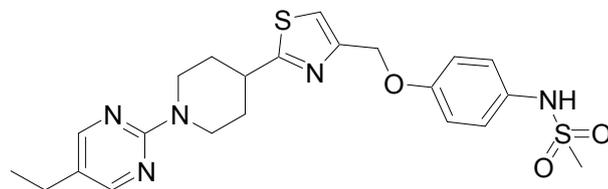
N-(4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-fenil)-formamida



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,55-8,30 (1H, m), 8,18 (2H, s), 7,50-6,90 (6H, m), 5,14 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 117

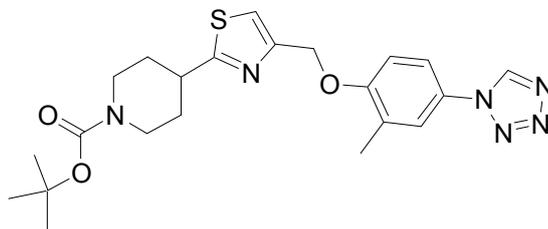
N-(4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-fenil)-metanesulfonamida



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,20 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 118

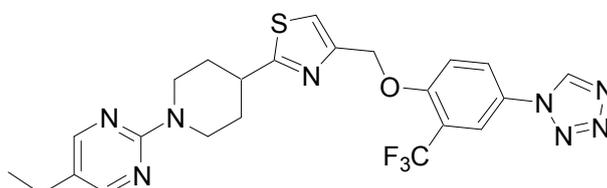
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,89 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,43 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,27 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 119

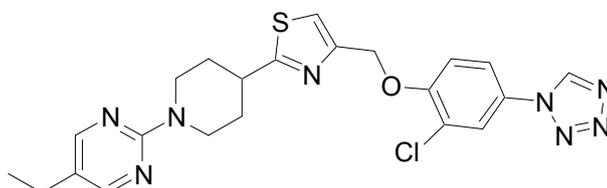
5-Etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-2-trifluorometil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,92 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,26 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,19 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 120

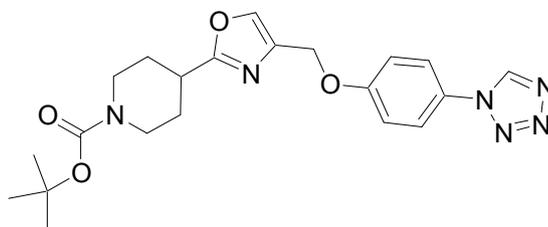
2-[4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina



15 ^1H RMN (acetona- d_6): δ 9,68 (1H, s), 8,24 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,48 (2H, q), 2,17 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 121

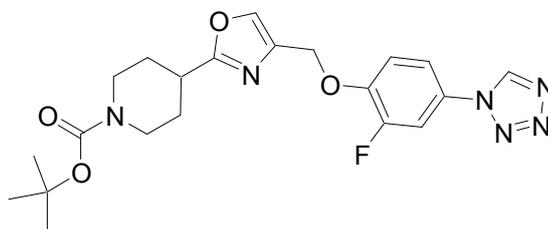
Éster ter-butilico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,08 (2H, m), 2,94 (3H, m), 2,03 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 122

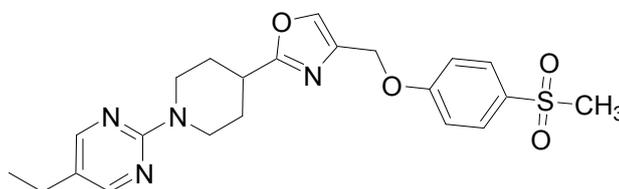
Éster ter-butilíco del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,88 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,23 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,04 (2H, m), 2,85 (3H, m), 1,97 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Ejemplo 123

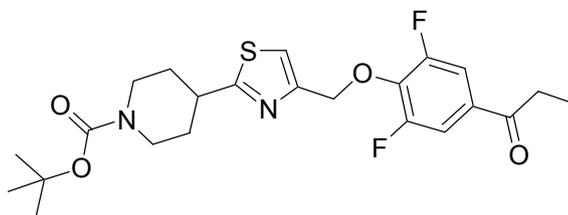
5-Etil-2-[4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,16 (2H, s), 7,84 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,02 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, q), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,17 (3H, t).

Ejemplo 124

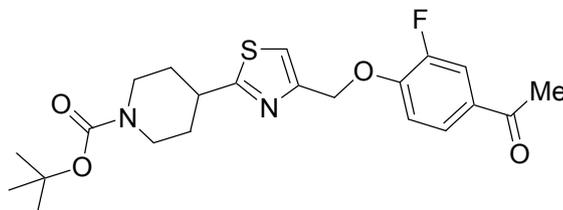
Éster ter-butilíco del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-propionil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,51 (2H, d), 7,27 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,18 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,92 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 2,88 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,21 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo 125

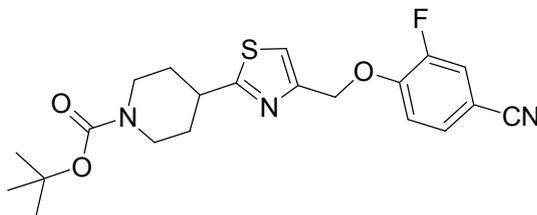
Éster ter-butilíco del ácido 4-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,70~7,72 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,09~7,13 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 126

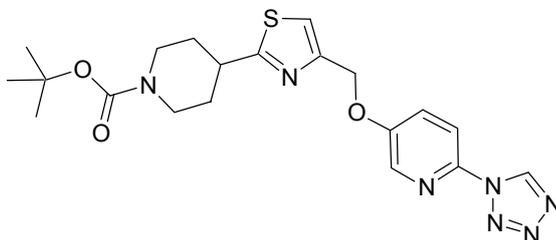
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-ciano-2-fluorofenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,37~7,42 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,13~7,17 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 127

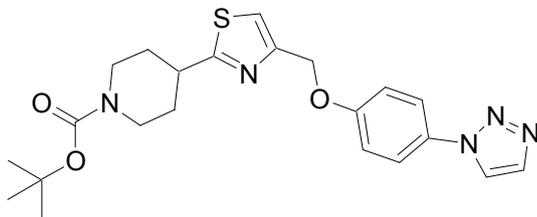
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(6-tetrazol-1-ilpiridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 9,41 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09-2,12 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,46 (9H, s)

Ejemplo 128

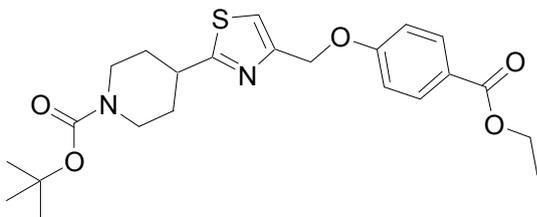
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,11 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,21 (2H, br), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 129

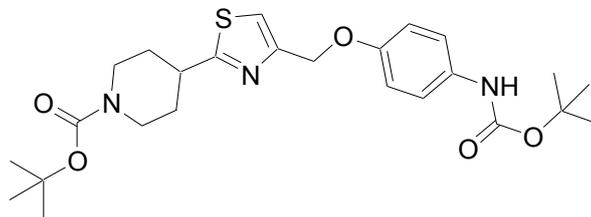
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-etoxicarbonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,01 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,01 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,36 (2H, q), 4,22 (2H, br), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,39 (2H, t).

Ejemplo 130

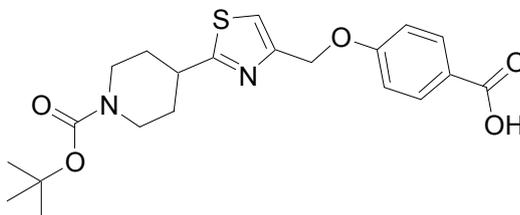
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-ter-butoxicarbonilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, s), 6,92 (2H, d), 6,40 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,22 (2H, br), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, br), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 131

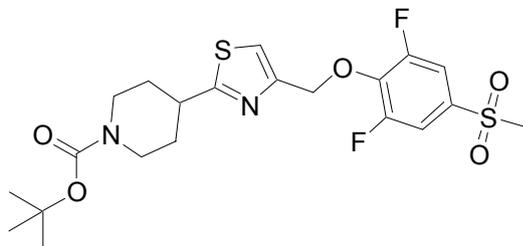
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-carboxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 7,86 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,10 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,87 (2H, br), 1,96 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 132

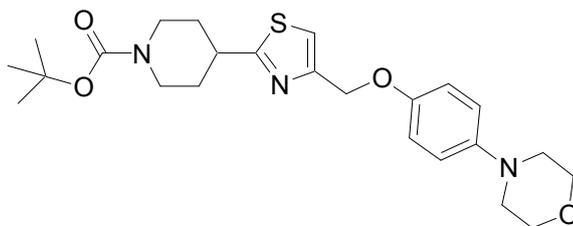
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,42 (2H, d), 7,21 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, br), 3,17 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,87 (2H, br), 1,98 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Ejemplo 133

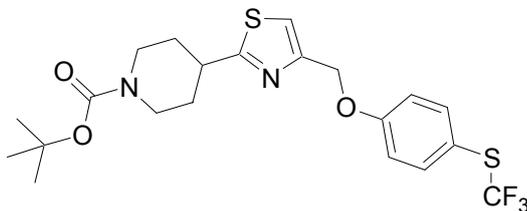
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-morfolin-4-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,20 (2H, br), 3,85 (4H, br), 3,16 (1H, m), 3,07 (4H, m), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 134

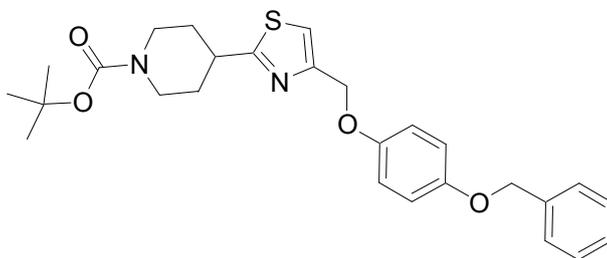
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 7,64 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,17 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 135

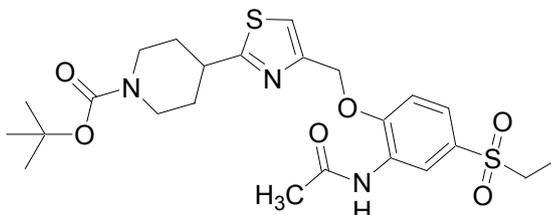
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 7,55 (1H, s), 7,41 (5H, m), 6,92 (4H, m), 5,12 (4H, s), 3,98 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 136

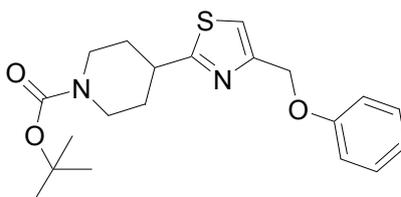
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(2-acetilamino-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (CDCl₃): δ 8,81 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,09 (1H, d), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,83 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,04 (2H, d), 1,66 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,19(3H, t).

Ejemplo 137

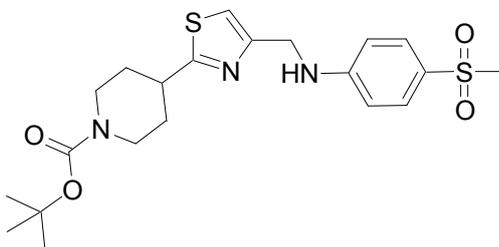
Éster ter-butílico del ácido 4-(4-fenoximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



20 ^1H RMN (CDCl₃): δ 7,28 (2H, m), 7,19 (1H, s), 6,93 (3H, m), 5,14 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,15 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,07 (2H, d), 1,67 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 138

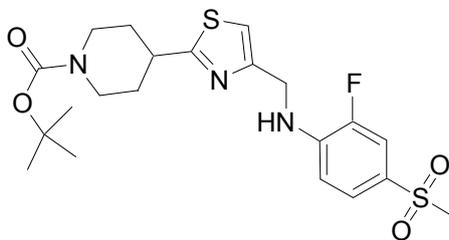
Éster ter-butílico del ácido 4-{4-[(4-metansulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,07 (1H, m), 4,45 (2H, d), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,04 (2H, d), 1,68 (2H, m), 1,44 (9H, s).

Ejemplo 139

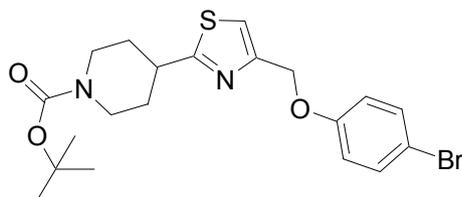
Éster isopropílico del ácido 4-{4-[(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,55 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,76 (1H, m), 5,12 (1H, m), 4,52 (2H, d), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 140

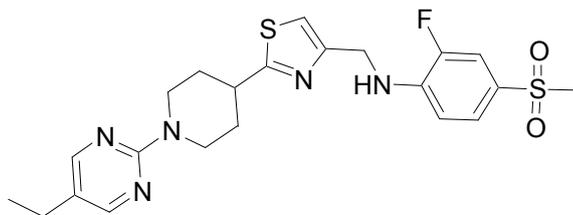
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,36 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,82 (2H, m), 5,10 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,09 (2H, d), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 141

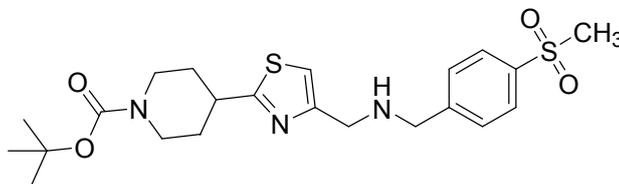
{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,16 (2H, s), 7,52 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,74 (1H, m), 5,15 (1H, m), 4,83 (2H, m), 4,51 (2H, d), 3,26 (1H, m), 3,02 (5H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 142

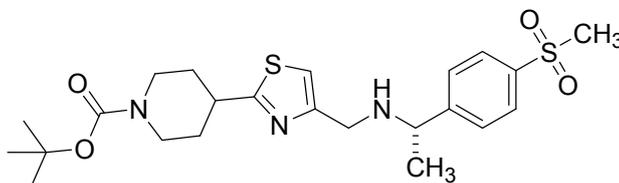
Éster ter-butilico del ácido 4-{4-[(4-metansulfonil-bencilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,11 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,07 (3H, m), 1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Ejemplo 143

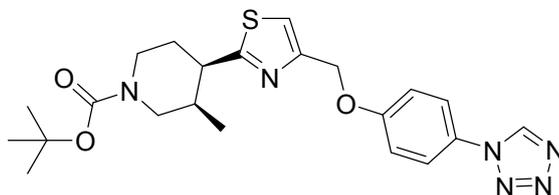
Éster ter-butilico del ácido 4-(4-[[1-(4-metansulfonil-fenil)-etilamino]-metil]-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (1H, s), 4,22 (2H, m), 3,90 (1H, s), 3,66 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,82 (3H, m), 2,02 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,29 (3H, d).

Ejemplo 144

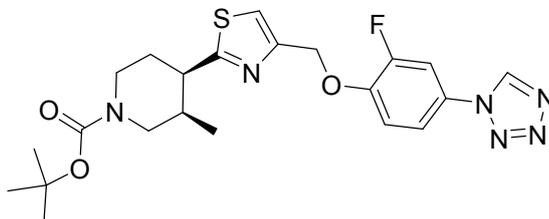
Éster ter-butilico del ácido 3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,93 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,12 (2H, m), 5,22 (2H, m), 4,2 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,85 (3H, m).

Ejemplo 145

4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico éster ter-butilico del ácido

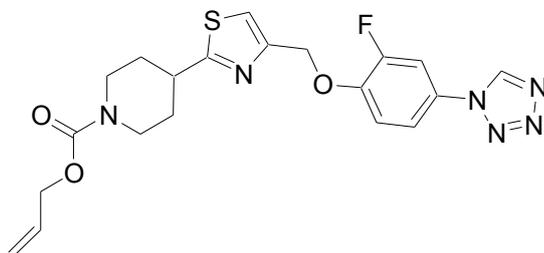


$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 9,07 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,23 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,16 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,26 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,76 (3H, m).

Los Ejemplos 146-157 se sintetizaron a partir de uno de los intermedios 3-13 o intermedios 15-25 con el correspondiente cloruro de sulfonilo, cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, cloroformiato, cloruro del ácido, cloruro de carbamilo o isocianato de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (por ejemplo, DMF, CH_3CN); temperatura, base (por ejemplo, NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 146

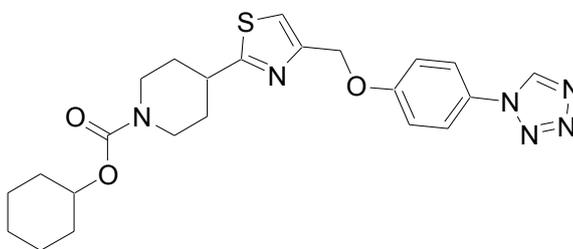
Éster alílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,00 (1H, s), 7,54 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,29 (2H, m), 5,95 (1H, m), 5,30 (3H, m), 5,22 (1H, m), 4,61 (2H, m), 4,28 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Ejemplo 147

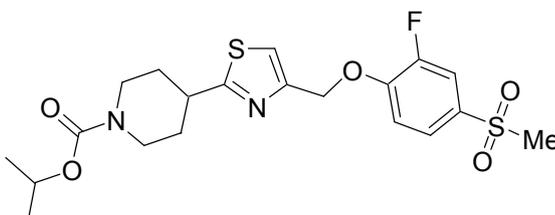
Éster ciclohexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, m), 5,22 (2H, s), 4,68 (1H, m), 4,36 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,88 (6H, m), 1,40 (6H, m).

Ejemplo 148

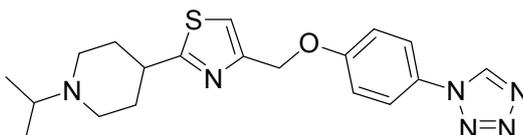
Éster isopropílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,64~7,70 (2H, m), 7,20~7,26 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,89~4,95 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,13~3,19 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,86~2,93 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,69~1,78 (2H, m), 1,23 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Ejemplo 149

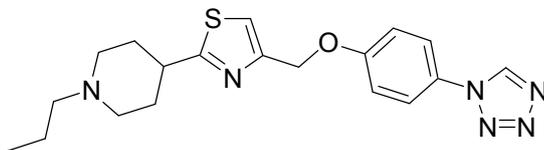
1-Isopropil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 7,79 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,19 (2H, s), 2,91 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,63 (2H, m), 0,94 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Ejemplo 150

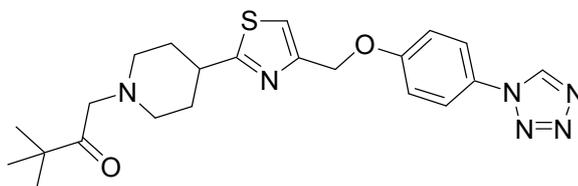
1-Propil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



5 $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 2,94 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,22 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,99 (4H, m), 1,64 (2H, m), 1,41 (2H, m), 0,83 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 151

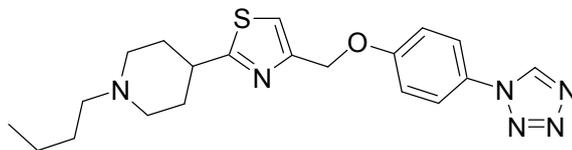
3,3-Dimetil-1-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-butan-2-ona



10 $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): δ 9,98 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 3,41 (2H, s), 2,95 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,18 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,07 (9H, s).

Ejemplo 152

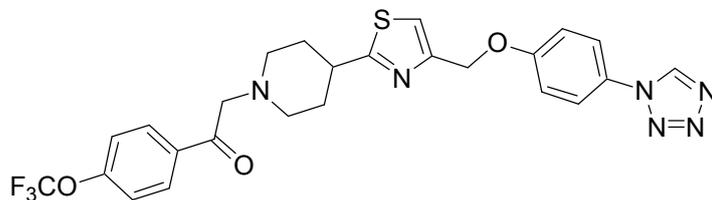
1-Butil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



15 $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 2,94 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,26 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,98 (4H, m), 1,66 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,86 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 153

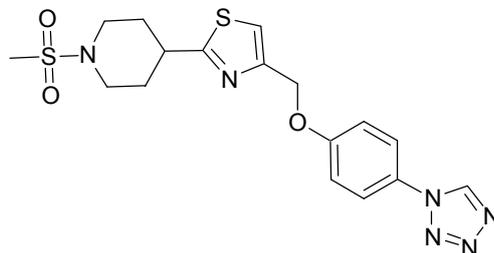
2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona



20 $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): δ 9,97 (1H, s), 8,14 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 3,84 (2H, s), 2,98 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,68 (2H, m).

Ejemplo 154

1-metansulfonil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



5 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 3,60-3,63 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,12-3,18 (1H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Ejemplo 155

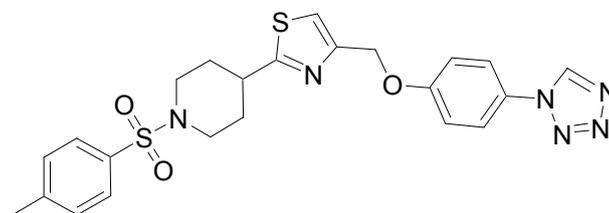
Éster heptílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, br), 4,09 (2H, t), 3,20 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,32 (8H, m), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 156

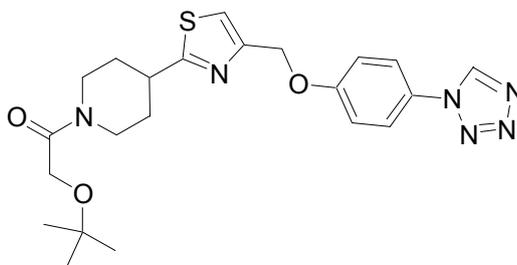
4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-piperidina



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,91 (2H, d), 2,95 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,37 (2H, m), 2,17 (2H, d), 1,94 (2H, m).

Ejemplo 157

2-tert-Butoxi-1-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-etanon



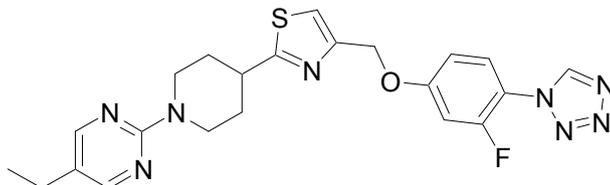
20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (1H, s), 7,81 (2H, m), 7,26 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,36 (1H, m), 3,97 (3H, m), 3,28 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,04 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,13 (9H, s).

Los Ejemplos 158-205 se sintetizaron a partir de uno de los intermedios 3-13 o intermedios 15-25 con la correspondiente 2-cloropirimidina, 2-yodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluoropiridina, 2-metansulfonil-pirimidina, 2-cloropirazina, 2-cloropiridazine u otros heterociclos apropiados de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 47.

Un especialista en la técnica de la síntesis orgánica apreciará que las condiciones tales como solvente (tales como DMF, CH₃CN); temperatura, base (tales como NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración se pueden seleccionar a través de la experimentación de rutina para optimizar las áreas. Adicionalmente, se pueden usar métodos de acoplamiento alternativos que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

5 Ejemplo 158

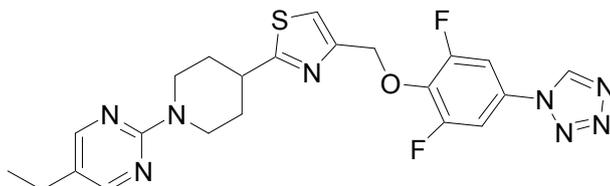
5-Etil-2-{4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RMN (CDCl₃): δ 9,04 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,78 (1H, m), 7,28 (1H, s), 6,70 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t).

10 Ejemplo 159

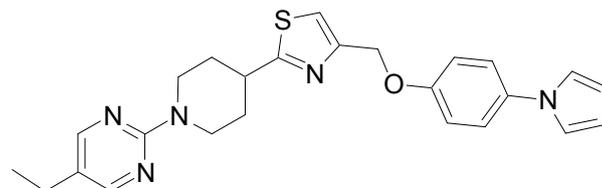
2-{4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



¹H RMN (CDCl₃): δ 8,95 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,34 (2H, m), 7,28 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,16 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,19 (3H, t).

15 Ejemplo 160

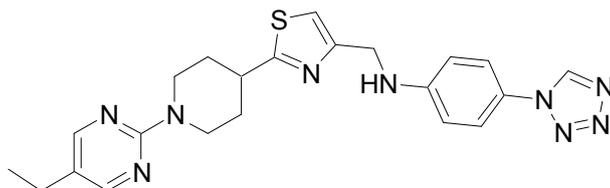
5-Etil-2-{4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



¹H RMN (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,29 (2H, m), 7,20 (1H, s), 6,99 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

20 Ejemplo 161

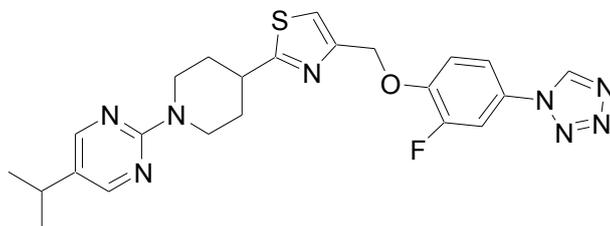
{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina



¹H RMN (CDCl₃): δ 8,83 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,02 (1H, s), 6,74 (2H, m), 4,82 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,44 (2H, q), 2,17 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,11 (3H, t).

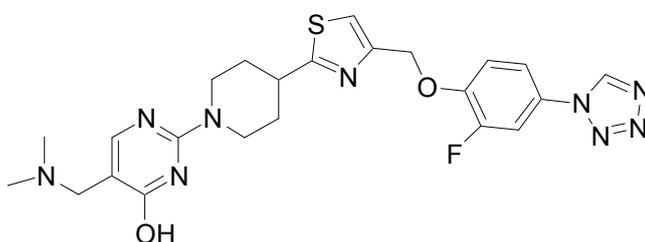
Ejemplo 162

2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-isopropil-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,92 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,51 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,26 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,23 (6H, d).

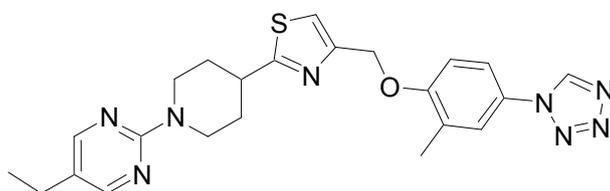
Ejemplo 163



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,97 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,24 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,42 (4H, m), 3,24 (1H, m), 3,04 (9H, m), 2,16 (2H, m), 1,88 (2H, m).

10 Ejemplo 164

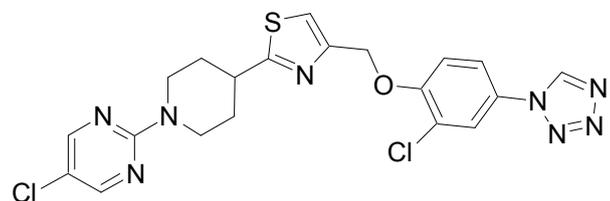
5-Etil-2-{4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,88 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, q), 2,37 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

15 Ejemplo 165

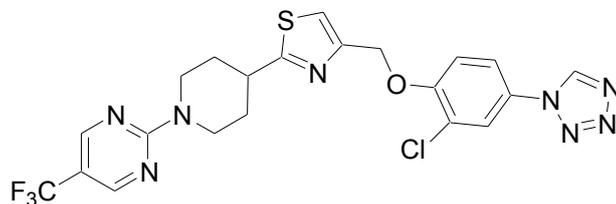
5-cloro-2-{4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



$^1\text{H RMN (acetona-}d_6\text{), } \delta$ 9,68 (1H, s), 8,33 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Ejemplo 166

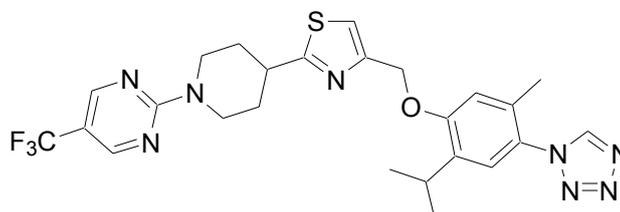
2-{4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina



5 ^1H RMN (acetona- d_6), δ 9,68 (1H, s), 8,62 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,60 (1H, m), 5,41 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,27 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 167

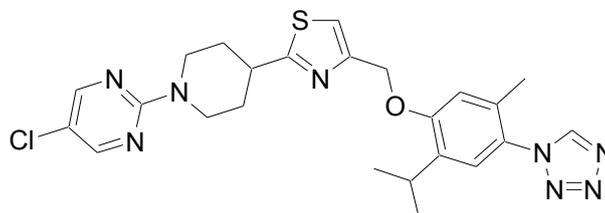
2-{4-[4-(2-Isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,73 (1H, s), 8,46 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,93 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,17 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Ejemplo 168

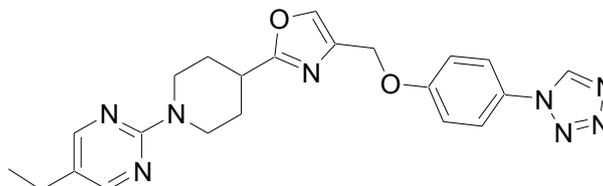
5-cloro-2-{4-[4-(2-isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,73 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,79 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Ejemplo 169

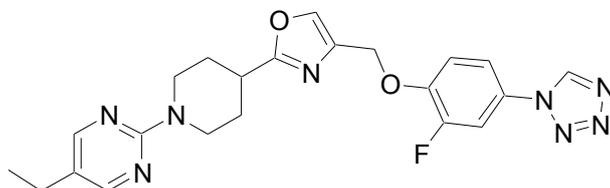
5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,15 (2H, m), 5,03 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,44 (2H, q), 2,14 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 170

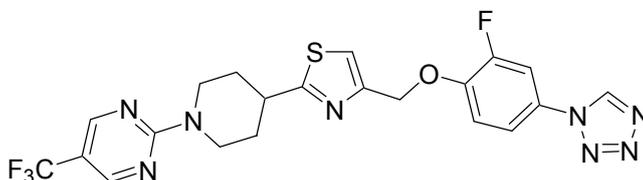
5-Etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, m), 5,11 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 2,45 (2H, q), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 171

2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,32 (1H, s), 7,29 (1H, m), 5,32 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 172

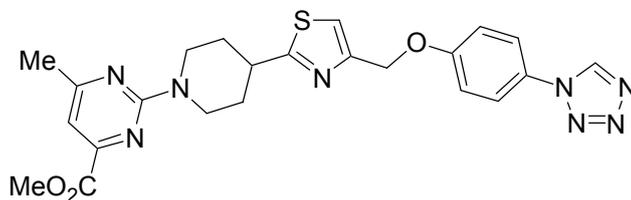
5-Decil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,97 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,66 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,21 (14H, m), 0,82 (3H, m).

Ejemplo 173

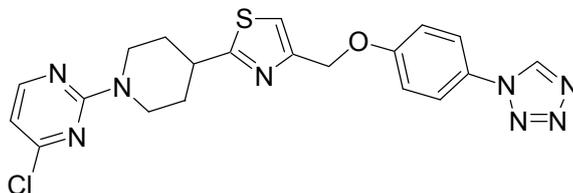
Éster metílico del ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina-4-carboxílico



20 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,33 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,14 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Ejemplo 174

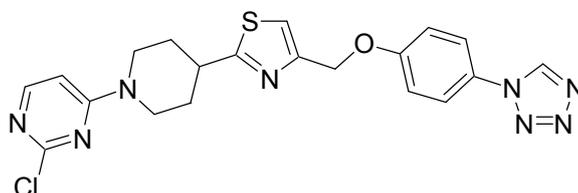
4-cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,85 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 175

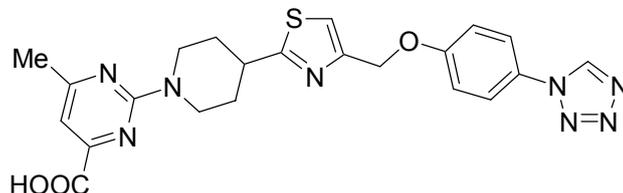
2-cloro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,90 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Ejemplo 176

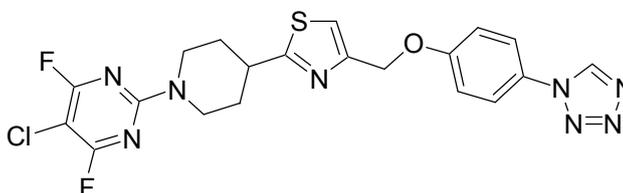
Ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina-4-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 13,3 (1H, br), 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,98 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,79 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Ejemplo 177

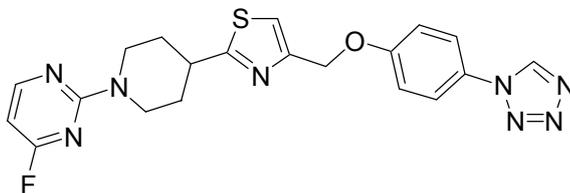
5-cloro-4,6-difluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 178

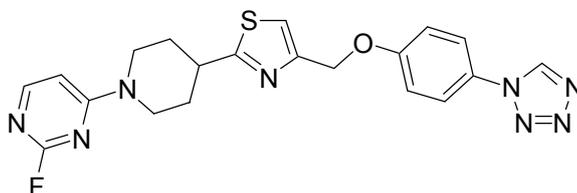
4-fluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



5 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,97 (1H, s), 8,41 (1H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,34 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,60 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Ejemplo 179

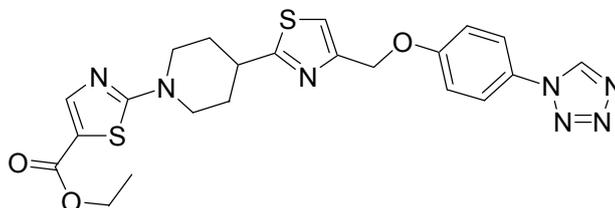
2-fluoro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,98 (1H, s), 8,08 (1H, m), 7,80 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,84 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,40 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,63 (2H, m).

Ejemplo 180

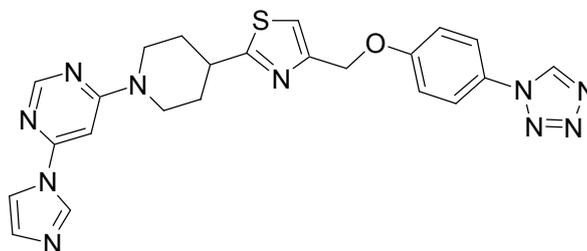
Éster etílico del ácido 2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-tiazol-5-carboxílico



15 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,97 (1H, s), 7,84 (1H, m), 7,80 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,19 (2H, t, $J = 7,20$ Hz), 4,03 (2H, m), 3,35 (3H, m), 2,15 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7,20$ Hz).

Ejemplo 181

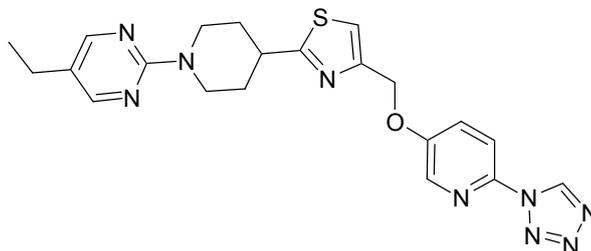
4-Imidazol-1-il-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



20 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 9,98 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,66 (2H, m).

Ejemplo 182

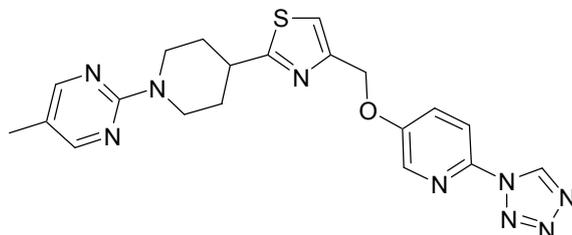
5-Etil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.



5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,2 (2H, s), 8,02, (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 3,0 Hz), 7,27 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,82-4,85 (2H,m), 3,22-3,35 (1H,m), 3,0-3,1, (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,2-2,23 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 183

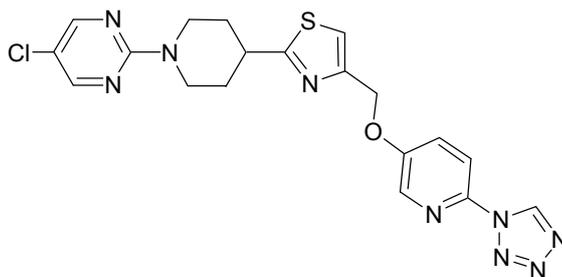
5-metil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 10,07 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,21 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, 3,0 Hz), 7,70 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,72-1,76 (2H, m), 1,59 (2H, m).

Ejemplo 184

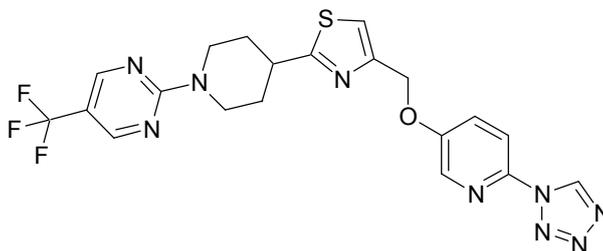
5-cloro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.



15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,23 (2H, s), 8,02 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 3,0 Hz), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,8-4,83 (2H, m), 3,22-3,38 (1H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m)

Ejemplo 185

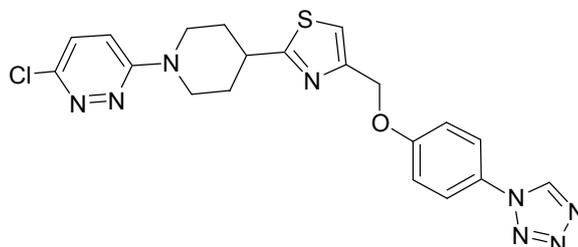
20 2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina.



^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,07 (1H, s), 8,68 (2H, s), 8,42 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $3,0$ Hz), 7,72 (1H, s), 5,73 (2H, s), 4,74-4,77 (2H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 1,59-1,68 (2H, m).

Ejemplo 186

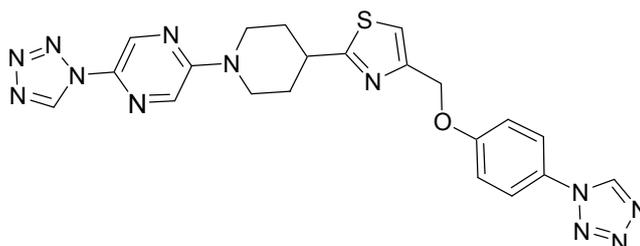
5 3-cloro-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-piridazina



^1H RMN (CDCl $_3$): δ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,43-4,47 (2H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 1,90 (2H, m).

10 Ejemplo 187

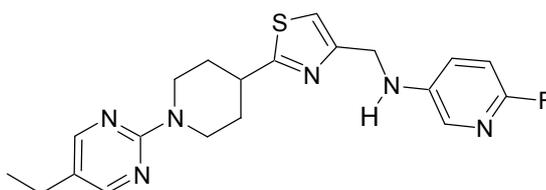
2-tetrazol-1-il-5-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirazina



^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,97 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,50-4,53 (2H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m).

15 Ejemplo 188

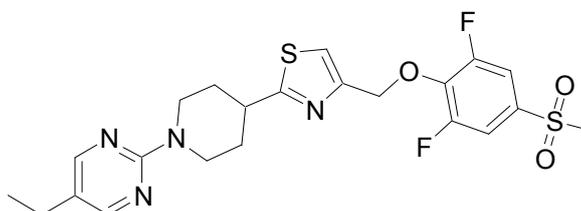
{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina



^1H RMN (CDCl $_3$): δ 8,19 (2H, s), 7,58-7,62 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,01 (1H, s), 6,75 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $2,8$ Hz), 4,81-4,85 (2H, m), 4,40 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,29 (1H, br s), 3,23-3,29 (1H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 2,47 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,18-2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 189

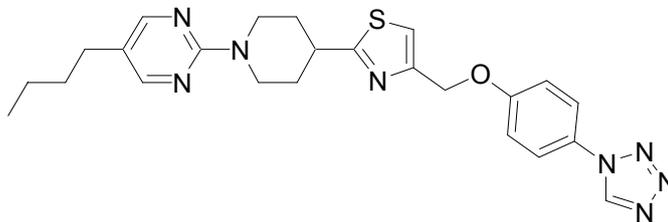
2-{4-[4-(2,6-difluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina



^1H RMN (CDCl_3): δ 8,19 (2H, s.), 7,51 (2H, d), 7,25 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,48 (2H, q), 2,15 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 190

5-Butil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina

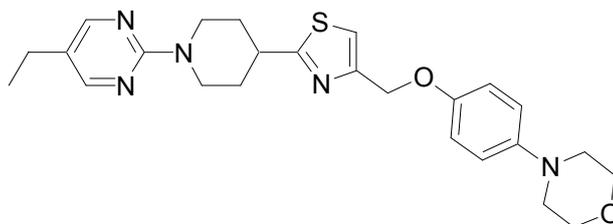


5

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,23 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,92 (3H, m).

Ejemplo 191

4-(4-[2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil)-morfolina

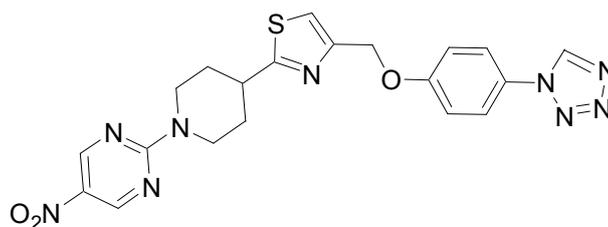


10

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,18 (2H, s), 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,86 (4H, br), 3,30 (1H, m), 3,05 (6H, m), 2,46 (2H, q), 2,21 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 192

5-Nitro-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina

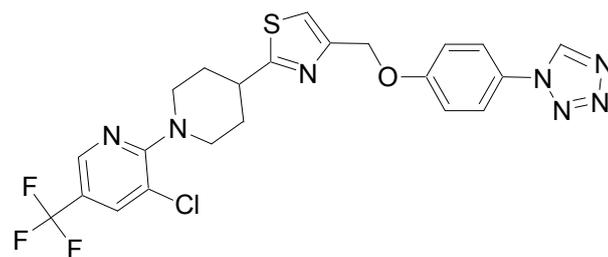


15

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,91 (1H, s), 9,11 (2H, s), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,25 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,31 (2H, m), 2,23 (2H, s), 1,68 (2H, m).

Ejemplo 193

3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

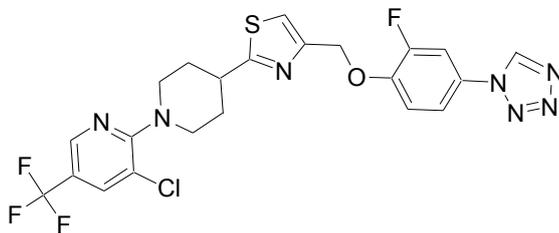


20

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,01 (2H, m).

Ejemplo 194

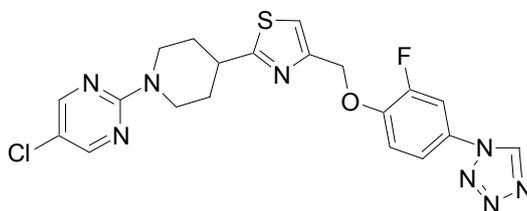
3'-cloro-4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,25 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,23 (2H, d), 1,99 (2H, m).

Ejemplo 195

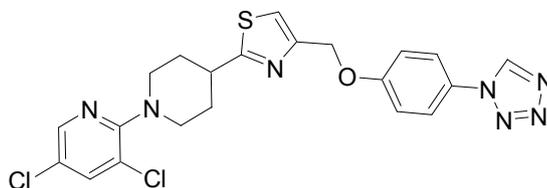
5-cloro-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,96 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Ejemplo 196

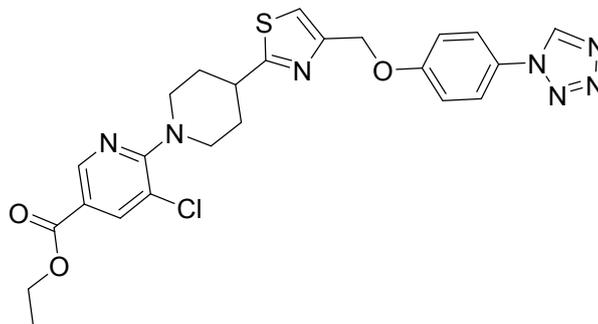
3',5'-Dicloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,81 (2H, d), 7,67 (1H, s), 7,29 (2H, d), 5,21 (2H, s), 3,79 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 197

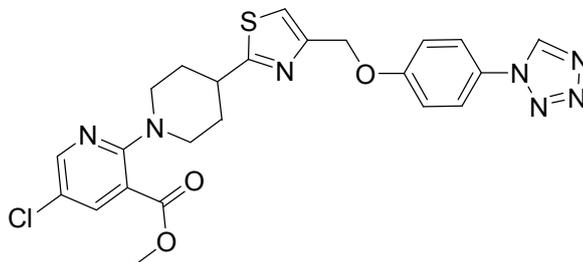
Éster etílico del ácido 3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,37 (2H, m), 4,22 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,38 (3H, m).

Ejemplo 198

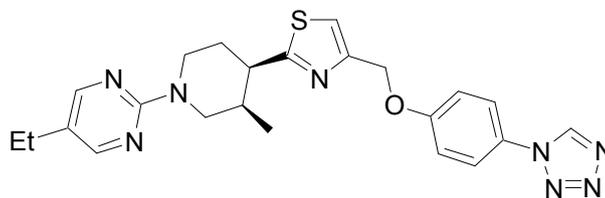
Éster metílico del ácido 5'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico



- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 3,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,28 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (2H, m).

Ejemplo 199

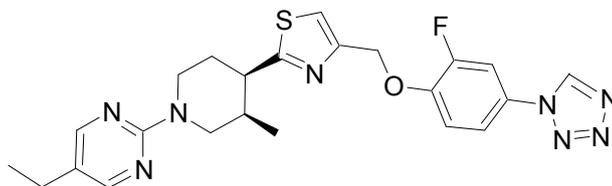
5-Etil-2-{3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,18 (2H), 7,60 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,26 (2H), 4,89-4,51 (2H, m), 3,49-3,20 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,65-2,45 (1H, m), 2,45 (2H, m), 2,17-1,81 (2H, m), 1,20 (3H, m), 0,82-0,92 (3H).

Ejemplo 200

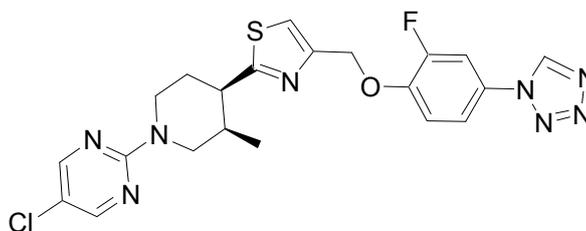
5-Etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidina



- 15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,32 (2H), 4,84-4,46 (2H, m), 3,47-3,22 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,62-2,43 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,18 (3H, m), 0,90-0,79 (3H, m).

Ejemplo 201

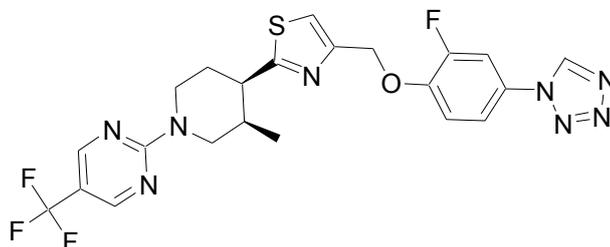
5-cloro-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidina



- 20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 8,19 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,29 (2H), 4,82-4,51 (2H, m), 3,46-3,21 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,64-2,42 (1H, m), 2,02 (2H, m), 0,90-0,78 (3H, m).

Ejemplo 202

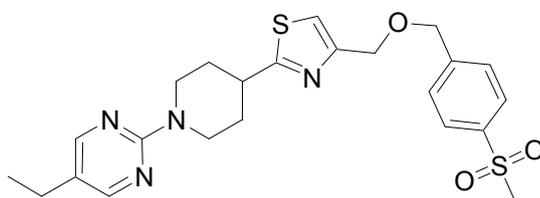
2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina



5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,47 (2H), 7,53-7,27 (4H, m), 5,34 (2H), 5,02-4,62 (2H, m), 3,52-2,97 (3H, m), 2,73-2,47 (1H, m), 2,17-2,01 (2H, m), 0,94-0,78 (3H, m).

Ejemplo 203

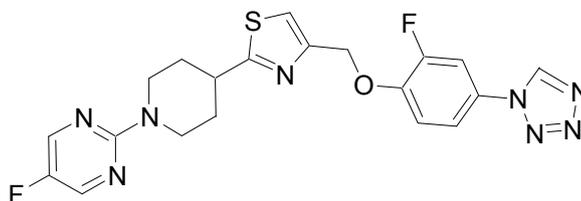
5-Etil-2-[4-[4-(4-metansulfonil-benciloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,17 (2H, s), 7,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, s), 4,83 (2H, m), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,27 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,98 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,19 (3H, m).

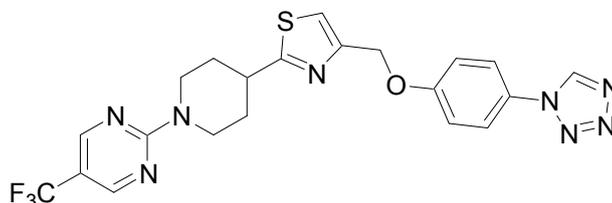
Ejemplo 204

5-fluoro-2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

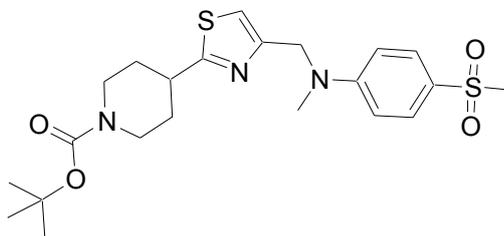
Ejemplo 205



20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,61 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,82(2H, m).

Ejemplo 206

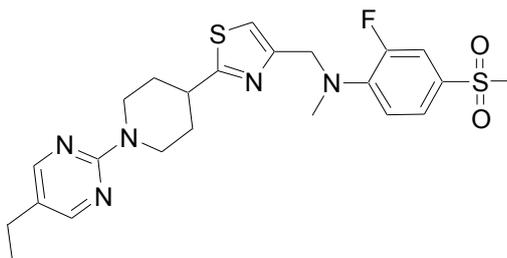
Éster ter-butílico del ácido 4-(4-[(4-metansulfonil-fenil)-metil-amino]-metil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



- 5 El éster ter-butílico del ácido 4-{4-[4-metansulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 138) (0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se añadió NaH (2 eq.) en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (10 eq.). Tras agitar durante 3 horas, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1:1) dio el producto esperado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,73 (2H, m), 6,78 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, br), 10 3,19 (3H, s), 3,12 (1H, m), 3,01 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 207

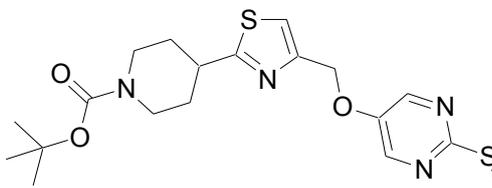
{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-metil-amina



- 15 El Ejemplo 207 se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 206 utilizando {2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina (Ejemplo 141) como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,80 (2H, m), 4,62 (2H, s), 3,24 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,00 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 208

Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

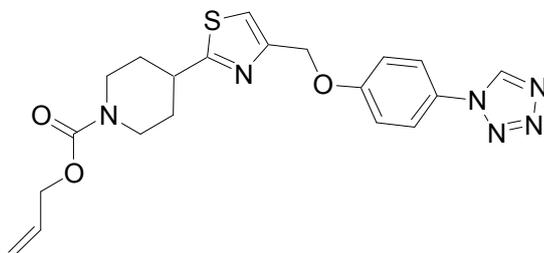


- 20 El Ejemplo 208 se preparó a partir de éster ter-butílico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (intermedio 1) y 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ol de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,35 (2H, s), 7,23 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,46 (9H, s).

25

Ejemplo 209

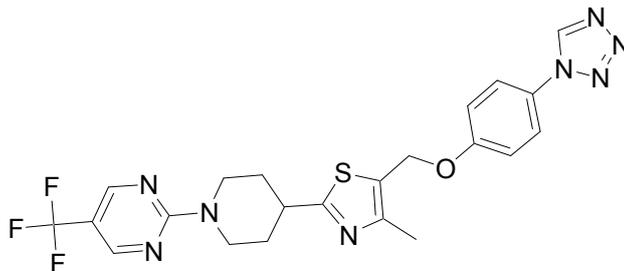
Éster alílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5 El Ejemplo 209 se preparó a partir de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (intermedio 4) y cloroformiato de alilo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,96 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,96 (1H, m), 5,31 (1H, m), 5,22 (3H, m), 4,61 (2H, m), 4,29 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

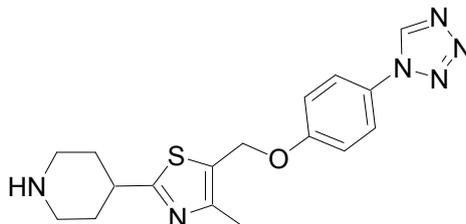
Ejemplo 210

2-[4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina



10

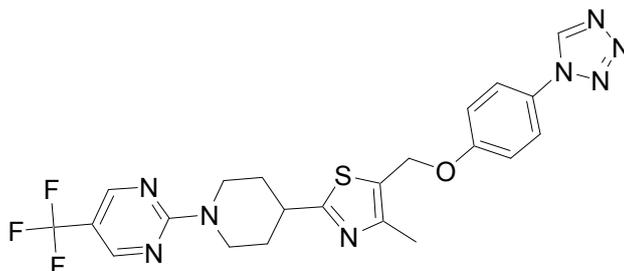
Etapla 1: 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



15

Una solución de éster ter-butílico del ácido 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 93) (500 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con 1,5 mL de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y todos los solventes se eliminaron al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sal HCl.

Etapla 2: 2-[4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina



20

Este compuesto se preparó a partir de clorhidrato de 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 47. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,64 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Ejemplo biológico 1

Estimulación de cAMP

Los compuestos la presente invención se evaluaron en un ensayo para demostrar el agonismo de IC-GPCR2. Este ensayo se desarrolló mediante una línea celular estable que expresa IC-GPCR-2, generada como sigue. Se clonaron IC-GPCR2 (Seq. ID N.º 1) en un vector Gateway pDEST 40 (Invitrogen), mediante el sistema de clonación Gateway (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se generó una línea celular estable al transfectar una placa de 10 cm de células CHO (fuente) con 8ug de esta construcción usando el kit de transfección Transit-CHO (Mirus). Las células CHO se plaquearon el día anterior a la transfección con una densidad de 3.000.000 células/placa. Los clones se seleccionaron mediante el antibiótico G418 a 500 ug/ml. Se tomaron 23 clones y se analizó la expresión del receptor midiendo los cambios de niveles intracelulares de cAMP en respuesta a un agonista de IC-GPCR2.

Para medir la actividad de cAMP en respuesta al agonista de IC-GPCR2, se plaquearon los clones en placas de 96 cavidades a 17500 células por cavidad. El día después del plaqueo se incubaron las células con el agonista de IC-GPCR2 a 10 uM durante 30 minutos en medio de Ham F12 (Gibco) con 0,04% de DMSO. Se midió cAMP mediante el kit dinámico de cAMP de Cis Bio (Bedford, MA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En breve, se lisaron las células, y se determinaron los niveles de cAMP mediante inmunoensayo competitivo usando cAMP rotulado con D2, y anticuerpo anti-cAMP rotulado con criptato de europio. Cuando están muy cercanos, el D2 y el criptato de europio sufren transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET), que se mide como relación de fluorescencia (665 nm/620 nm). El cAMP no rotulado en el lisado celular compite con el cAMP rotulado con D2 por el anticuerpo rotulado con criptato de europio. El descenso obtenido de la señal FRET corresponde a los niveles intracelulares de cAMP. Se leyó la fluorescencia en un BMG Labtech FERASTAR, con software version 1.50.

Se seleccionó el clon con la mayor respuesta al agonista de IC-GPCR2 para el ensayo de búsqueda.

Determinación de la actividad de los compuestos

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO hasta una concentración de 10uM para proveer soluciones madre. A fin de determinar la actividad contra IC-GPCR2, se incubaron los compuestos con células con expresión estable de IC-GPCR2 (descritas con anterioridad), en 6-8 concentraciones que variaban de 0,00003 a 10 micromolar, en placas de 96 cavidades, en 50ul de medio de Ham F12 durante 30 minutos. Las células se plaquearon a 17500 células por cavidad 1 día antes de realizar el ensayo. Todos los compuestos también se analizaron respecto de las células CHO progenitoras. Se midió cAMP mediante el kit dinámico de cAMP de Cis Bio (Bedford, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se lisaron las células, y se determinaron los niveles de cAMP mediante inmunoensayo competitivo usando cAMP rotulado con D2, y anticuerpo anti-cAMP rotulado con criptato de europio. Cuando están muy cercanos, el D2 y el criptato de europio sufren transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET), que se mide como relación de fluorescencia (665 nm/620 nm). El cAMP no rotulado en el lisado celular compite con el cAMP rotulado con D2 por el anticuerpo rotulado con criptato de europio. El descenso obtenido de la señal FRET corresponde a los niveles intracelulares de cAMP.

Las actividades de los compuestos descritos en la Tabla 1 y la Tabla 2 siguientes se expresan como % de cambio de la señal FRET respecto del control de DMSO. “*” sin actividad observada cuando se analizaron a 10 micromolar pero no se analizaron concentraciones superiores. NT indica que el compuesto no se estudió a la concentración indicada.

Tabla 1

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
1	69
2	50
3	63
4	NT
5	60
6	68
7	64
8	56
9	54

ES 2 405 105 T3

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
10	NT
11	34
12	70
13	94
14	84
15	55
16	56
17	69
18	72
19	76
20	27
21	23
22	62
23	37
24	58
25	23
26	58
27	63
28	62
29	51
30	73
31	88
32	88
33	77
34	70
35	64
36	95
37	80
38	39
39	9
40	21
41	75
42	67
43	47

ES 2 405 105 T3

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
44	53
45	84
46	30
47	51
48	NT
49	NT
50	NT
51	57
52	67
53	NT
54	58
55	66
56	NT
57	7
58	NT
59	70
60	60
61	NT
62	NT
63	NT
64	NT
65	NT
66	57
67	NT
68	53
69	74
70	20
71	88
72	78
73	29
74	17
75	NT
76	74
77	NT

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
78	43
79	NT
80	NT
81	59
82	NT
□□	27
84	59
85	NT
86	49
87	62
88	49
89	NT
90	64
91	28
92	14

Tabla 2

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
93	NT
94	48
95	63
96	79
97	52
98	78
99	67
100	NT
101	44
102	49
103	79
104	76
105	52
106	71
107	53
108	NT

ES 2 405 105 T3

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
109	38
110	51
111	68
112	57
113	60
114	68
115	67
116	74
117	65
118	64
119	53
120	73
121	75
122	76
123	72
124	80
125	78
126	87
127	NT
128	57
129	43
130	53
131	24
132	70
133	61
134	68
135	66
136	*
137	35
138	64
139	NT
140	62
141	64
142	78

ES 2 405 105 T3

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
143	63
144	81
145	73
146	NT
147	56
148	74
149	NT
150	32
151	54
152	68
153	44
154	66
155	73
156	6
157	57
158	NT
159	78
160	77
161	79
162	79
163	NT
164	68
165	71
166	74
167	NT
168	NT
169	85
170	75
171	76
172	NT
173	75
174	NT
175	NT
176	43

ES 2 405 105 T3

Ejemplo N.º	Actividad a 10 uM
177	NT
178	39
179	NT
180	59
181	NT
182	78
183	78
184	69
185	83
186	80
187	75
188	69
189	76
190	77
191	74
192	74
193	35
194	29
195	68
196	19
197	*
198	15
199	78
200	82
201	87
202	83
203	76
204	NT
205	75
206	NT
207	NT
208	NT
209	NT
210	NT

Ejemplo biológico 2

Secreción de insulina (perfusión de islotes)

A fin de determinar el efecto de agonistas de IC-GPCR2 sobre la secreción de insulina por los islotes, se aislaron islotes de ratas Sprague Dawley. Ratas Sprague Dawley de 200-250 g (Charles River laboratories) se mantuvieron con alimentación regular (Purina 5001). Antes del procedimiento se anestesiaron las ratas con inyección intraperitoneal de pentobarbital a 200 mg/kg. Se colocó una grampa en el conducto biliar donde entra en el duodeno, luego se colocó un catéter en el conducto biliar entre el hígado y el páncreas. El páncreas se infundió a través del catéter con una solución de 0,75 mg/ml de colagenasa P (Roche) en buffer HBSS (Biowhitaker) suplementado con 0,1% de glucosa y 0,02% de BSA. Luego se extrajo el páncreas de la rata y se colocó en 5 ml de la solución de colagenasa P en un baño de agua a 37 °C durante 8 minutos. Después de 8 minutos se agitó vigorosamente a mano el páncreas digerido durante 30 segundos. La digestión obtenida se lavó cuatro veces en el buffer HBSS, luego se aplicó a un gradiente discontinuo de ficoll. Para obtener el gradiente se resuspendió la digestión en 7,5 ml de solución de ficoll DL400 (Sigma) de densidad 1,108, en un tubo de 15 ml. Luego se añadieron tres capas de 2 ml de solución de ficoll de densidad decreciente (1,096, 1,069, 1,037) al tubo para crear un gradiente de densidad. El gradiente se centrifugó a 1500 rpm durante 15 minutos, tras lo cual los islotes se recogieron de las dos capas superiores. Los islotes se lavaron cuatro veces en buffer HBSS, luego se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco) suplementado con 1% de suero fetal bovino. Al día siguiente, se colocaron 25 islotes de tamaño similar en una cámara de perfusión y se expusieron a Buffer de Krebs Ringer (KRB; 119 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 25 mM de NaHCO₃, 2,5 mM de CaCl₂, 1,2 mM de MgSO₄, 1,2 mM de KH₂PO₄) a una tasa de 1 ml/minuto, mediante un sistema de cultivo de perfusión Cellex Acu-sys S. Los islotes se expusieron a KRB que contenía glucosa a 2 mM durante 30 minutos, seguido de buffer que contiene 16 mM de glucosa durante 30 minutos, luego se volvió a 2 mM de glucosa durante otros 30 minutos, en presencia de 1 uM del agonista de IC-GPCR2 o vehículo (DMSO). El perfundido se juntó con intervalos de 1 minuto mediante un colector de fracciones, y se analizó para insulina mediante un kit de ELISA (Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA Kit, ALPCO). Se graficó la tasa de secreción de insulina en respuesta a glucosa respecto del tiempo, y se determinó la AUC de la curva a fin de cuantificar la respuesta secretora de insulina a 16 mM de glucosa durante la perfusión de 30 minutos. Se determinó la significancia estadística de las diferencias de AUC entre islotes tratados y no tratados mediante una prueba t de Student apareada.

La siguiente tabla muestra el grado de estimulación de la secreción de insulina inducido por cada uno de los agonistas de IC-GPCR2 estudiados con 16 mM de glucosa. Los compuestos estudiados se seleccionaron como ejemplos de los compuestos ejemplificados. Estos resultados demuestran que los agonistas de IC-GPCR2 estimulan la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

Compuesto	Grado de estimulación de la secreción de insulina con 16 mM de glucosa	Significancia (valor p)
Agonista 1	1,66	0,01
Agonista 2	1,78	0,04

Ejemplo biológico 3

35 Tolerancia oral de glucosa

Ratones C57/6J machos de 8-10 semanas (Harlan) se mantuvieron con dieta de alimentación regular (Purina 5001). El día del experimento se dejaron los ratones en ayunas durante 6 horas, luego se dividieron aleatoriamente en grupos (n = 8) para recibir el agonista IC-GPCR2 estudiado en dosis que variaban entre 3-30 mg/kg o el vehículo (1% de CMC, 2% de TWEEN 80). Los compuestos se proveyeron por vía oral por cebadura a 10 ml/kg. Se midieron los niveles de glucosa sanguínea mediante glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en el momento 0, antes de la administración del compuesto. Se volvió a medir la glucosa sanguínea después de 30 minutos, y luego se dosaron oralmente los ratones con 2 g/kg de glucosa a 10 ml/kg. Se tomaron mediciones de glucosa sanguínea a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración de glucosa mediante glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

Los niveles de glucosa se graficaron en función del tiempo y se determinó la superficie en incremento bajo la curva (AUC) de la excursión de glucosa desde T0 a T120 mediante GraphPad Prism 5.0. Los valores externos se determinaron en cada punto temporal de OGTT y para los valores de AUC mediante la prueba de gráfico externo de caja de Tukey. Los animales con cualquier punto externo se descartaron del análisis y se determinó la significancia estadística de las diferencias de AUC entre el tratamiento con el compuesto y el vehículo mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con prueba posterior de Dunn. Se consideraron significativas las diferencias con un valor p ≤ 0,05.

Las tablas 3 y 4 siguientes muestran la media porcentual de inhibición de la excursión de glucosa. A 30 mg/kg y 3 mg/kg. Los valores de las Tablas 3 y 4 marcados con un asterisco (*) son significativos. Estos resultados demuestran que los agonistas de IC-GPCR2 pueden reducir la glucosa sanguínea en respuesta a un desafío oral de glucosa.

Tabla 3

	% de reducción en AUC a 30 mg/kg
Agonista 2	47,6*
Agonista 3	ninguno
Agonista 4	33,0*
Agonista 5	39,3
Agonista 6	ninguno
Agonista 8	32,6
Agonista 9	13,9
Agonista 10	57,8*
Agonista 11	49,5*
Agonista 12	23,7
Agonista 13	22,7
Agonista 14	44,7*
Agonista 15	18,5
Agonista 16	26,9

5 Tabla 4

	% de reducción en AUC a 3 mg/kg
Agonista 10	51,5*
Agonista 17	29,3
Agonista 18	23,7
Agonista 19	2,5
Agonista 20	29,4

Ejemplo biológico 4

Expresión específica de tejido

10 Se extrajo ARN de los islotes aislados de rata y de ratón y se usaron para preparar cADN bicatenario mediante técnicas estándar (ver Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994)). El cADN se clonó en el vector pZL1 (Invitrogen) y se determinó la secuencia de los extremos 3' de cada clon en múltiples rondas de reacciones de secuencia. Se usaron los datos de secuencias que representaban aproximadamente 12.000 clones independientes para construir sondas de oligonucleótidos sintetizados en un GENECHIP® (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA), y se produjeron chips de islotes de ratón y de rata. Se hibridaron ARN de cinco preparaciones de islotes de ratón (cada preparación de un ratón diferente), y preparaciones de un panel de tejidos de rata, en los chips de rata. Los datos de expresión se analizaron con un algoritmo Affymetrix MAS 4.0 para obtener los valores de expresión génica relativos como calificación de diferencia promedio, y las determinaciones de presencia /ausencia. Se hibridaron ARN de dos preparaciones de una línea de células beta murinas BHC-9, cuatro preparaciones de células de islotes de ratón (cada preparación de un ratón diferente), y preparaciones de un panel de tejidos de ratón, a los chips de ratón. Los datos de expresión se analizaron con un algoritmo Affymetrix MAS 4.0 para obtener los valores de expresión génica relativos como señal, y las determinaciones de presencia /ausencia.

Las Figuras 1 (rata) y 2 (ratón) muestran la expresión específica de tejido del receptor para los nuevos agonistas de la presente invención, que muestran especificidad de tejido para las células de los islotes pancreáticos (incluso las células beta de allí).

Seq ID N.º 1

5 atggaatcatctttctcatttggagtgatccttgctgctctggcctccctcatcattgct
 actaacacactagtggtgctggtgctgctgctgttgatccacaagaatgatggtgctcagt
 ctctgcttcacctggaatctggctggtgctgacacctgattggtggtggccatctctggc
 ctactcacagaccagctctccagcccttctcgcccacacagaagaccctgtgacgctg
 cggatggcattgtcacttctccgagctgcctctgtctcaggtcatgctgatcacc
 10 ttgacaggtacctgcatcaagcagccctccgctactgaagatcatgagtgggttc
 gtggccggggcctgattgcccgggctggttagtctctacctcattggcttctctcca
 ctcggaatccccatgtccagcagactgcctacaagggcagtgacgcttcttctgctga
 tttcacctcactctgctgacctctcctgctggttggcttctccagccatgctcctc
 ttgtcttctctactgcatgctcaagattgcctccatgcacagccagcagattcga
 15 aagatggaacatgcaggagccatggctggaggttatcgatccccacggactcccagcgac
 ttcaagctctccgactgtgctgttctcattgggagctttgctctatctggaccccc
 ttcttatcactggcattgtgcagggtggcctgcccaggagtgacacctactagtgctg
 gaacggctacctgtggtgctcgcgctgggcaactcctgctcaaccactcatctatgcc
 tattggcagaaggaggtgagctgacgctctaccacatggccctaggagtgagaagggtg
 20 ctcacctattcctccttcttcttggccaggaattgtggcccagagagggcccagggaa
 agtctctgcacatcgtcactatctccagctcagagtttgatggctaa

Seq ID N.º 2

MESSFSFGVILAVLASLIATNTLVAVAVLLLLIHKNDGVSLCFTLNLA VADTLIGVAISG
 LLTDQLSSPSRPTQKTLCSLRMAFVTSSAAASVLTVM LITFD RYLAIKQPF RYLKIMSGF
 25 VAGACIAGLWLVSYLIGFLPLGIPMFQQTAYKGQCSFFAVFHPHFVLTLS CVGFFPAMLL
 FVFFYCDMLKIASMHSQQIRKMEHAGAMAGGYRSPRTPSDFKALRTVSVLIGSFALSWTP
 FLITGIVQVACQECHLYLV LERYLWLLGVGN SLLNPLIYAYWQKEVRLQLYH MALGVKKV
 LTSFLLFLLARNCGPERPRESSCHIVTISSEFDG

Ejemplo biológico 5

30 Mejoramiento de los niveles de glucosa, los niveles de insulina, y el peso de ratas ZDF hembras alimentadas con alimento rico en grasas

La rata ZDF es un modelo de obesidad, hiperfagia y resistencia a insulina deficiente en receptor de leptina. Los animales desarrollan diabetes debido a insuficiencia de los islotes pancreáticos por resistencia a insulina. Los machos desarrollan diabetes espontáneamente entre las 9 y 11 semanas de edad, mientras que las hembras se
 35 mantienen no diabéticas hasta que se someten a una dieta rica en grasas. Esta dieta torna a los animales más resistentes a insulina, y se cree que la mayor demanda de insulina precipita la insuficiencia de los islotes. Las ratas ZDF hembras usualmente se hacen diabéticas dentro de las 2 semanas de ser sometidas a una dieta rica en grasas (Corsetti et al; 2000).

40 Se adquirieron ratas ZDF hembra de cinco semanas de edad y se aclimataron durante 9 días. Luego se dividieron las ratas en 8 grupos de estudio sobre la base del peso corporal, los niveles de insulina y los niveles de glucosa. Un grupo se mantuvo con alimentación regular, y los otros 7 se sometieron a una dieta rica en grasas. Se inició

tratamiento con fármaco o con vehículo concurrentemente con la dieta. Se evaluó la significancia estadística por ANOVA de dos vías con prueba posterior de Bonferroni. El análisis se realizó con GraphPad Prism 5.0.

Se dosificó el agonista 2 por vía oral por cebadura en 1% de carboximetilcelulosa, 2% de Tween 80 (vehículo). El agonista 2 se administró a 10, 30 y 100 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola en condiciones no de ayuno los días 0, 7, 14, 21 y 35. Se tomaron muestras de sangre después de 16 h de ayuno durante la noche el día 28. Se midió la glucosa mediante un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer); se midió la insulina mediante un kit Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA (ALPCO). Se compararon los niveles de insulina y glucosa con los de los animales tratados con vehículo a fin de determinar la eficacia, y se determinó la significancia estadística de las diferencias por ANOVA de una vía.

10 Niveles de glucosa plasmática posprandial

La Figura 3 muestra los niveles de glucosa plasmática posprandial de los animales durante el curso del estudio. Las ratas ZDF hembra alimentadas con dieta rica en grasas mostraron un aumento progresivo de los niveles de glucosa plasmática posprandial durante los 35 días del estudio. Los animales con la dieta normal mostraron solo un ligero incremento de los niveles de glucosa plasmática posprandial durante el curso del estudio. Los animales tratados con agonista 2 mostraron un incremento de la glucosa plasmática durante el estudio, pero cuando se trataron con 30 y 100 mg/kg de agonista 2, los animales tratados tenían disminución de la glucosa plasmática estadísticamente significativa respecto de los controles en todos los puntos temporales estudiados. Los animales tratados con 10 mg/kg de agonista 2 mostraron niveles plasmáticos de glucosa inferiores a los animales control tratados con vehículo y alimentados con dieta rica en grasa pero no alcanzaron la significancia estadística de $p \leq 0,05$.

20 Niveles de insulina plasmática posprandial

La Figura 4 muestra los niveles de insulina plasmática posprandial durante el curso del estudio. Después de 7 días de alimentación rica en grasas, el grupo tratado con vehículo mostró niveles de insulina elevados en ayunas en comparación con el grupo alimentado con alimento normal. Los animales tratados con 30 y 100 mg/kg de agonista 2 tenían niveles de insulina significativamente inferiores que el grupo de vehículo después de 7 días. Después de 14 días de alimentación rica en grasas, el grupo tratado con vehículo aún tenía niveles de insulina aumentados en comparación con el grupo alimentado con alimento normal, pero los niveles eran inferiores a los de los 7 días. Los animales tratados con agonista 2 a 10, 30 y 100 mg/kg no eran significativamente diferentes del tratamiento con vehículo a los 14 días. Al día 21 de alimentación rica en grasas, los niveles de insulina en animales tratados con vehículo había descendido a valores similares a los observados en los controles alimentados con alimento regular, mientras que los niveles de insulina en animales tratados 30 mg/kg y 100 mg/kg de agonista eran significativamente superiores. Al día 35 de alimentación rica en grasas, los niveles de insulina en el grupo vehículo habían descendido a niveles inferiores a los observados en el grupo alimentado con alimento normal, mientras que los niveles de insulina en los grupos tratados con 30 mg/kg y 100 mg/kg de agonista 2 eran significativamente superiores a los de los animales no tratados. Los animales tratados con 10 mg/kg de agonista 2 no tenían niveles de insulina significativamente diferentes de los animales tratados con vehículo en ninguno de los puntos temporales medidos en el estudio.

Efecto de 28 días de tratamiento con agonista 2 sobre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas en ratas ZDF hembra alimentadas con dieta rica en grasas.

Después de 28 días de alimentación rica en grasas, se evaluaron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas. Los datos se proveen en la Figura 5. Los animales tratados con vehículo en la dieta rica en grasas tenían glucosa plasmática en ayunas significativamente elevada, comparado con los controles alimentados con alimento normal. Los animales tratados con 30 y 100 mg/kg de agonista 2 tenían niveles plasmáticos de glucosa en ayunas que eran significativamente inferiores que el vehículo, y similares a los de los controles alimentados con alimento normal. Los animales tratados con vehículo con dieta rica en grasas tenían niveles de insulina en ayunas similares a los de los controles alimentados con alimento normal. Los niveles de insulina en los animales tratados con agonista 2 a 30 y 100 mg/kg estaban significativamente elevados en comparación con el grupo de vehículo. Esto refleja el efecto de la dieta rica en grasas en aumento de la resistencia a insulina en estos animales. En ausencia de tratamiento farmacológico, los islotes son incapaces de continuar compensando la resistencia a insulina, y los niveles de insulina caen. El tratamiento con 30 y 100 mg/kg de agonista 2 permite a los islotes continuar fabricando la insulina requerida para mantener el control de glucosa frente a la resistencia a insulina.

Los cambios de los niveles de insulina observados en el grupo de vehículo ante la dieta rica en grasas reflejan la etiología del desarrollo de diabetes en este modelo. Los animales se hacen más resistentes a insulina debido a la dieta rica en grasas, y en principio los islotes pueden compensar el incremento de la resistencia a insulina al aumentar la producción de insulina. Esto se refleja en los mayores niveles plasmáticos de insulina el día 7 y el día 14 del estudio. Después del día 14, los niveles de insulina comienzan a declinar como consecuencia de la insuficiencia de los islotes inherente a las ratas ZDF hembra. Esta declinación de los niveles de insulina coincide con un incremento de la glucosa plasmática tal como se muestra en la Figura 3. El tratamiento con 30 y 100 mg/kg de agonista 2 atenúa el incremento inicial de la secreción de insulina e impide la posterior declinación.

Ejemplo biológico 6

Mejoramiento de los niveles de triglicéridos en ratas ZDF hembra

Se obtuvieron ratas ZDF hembra (Charles River Laboratories) de 6 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana antes de someterlas a una dieta rica en grasas (RD 13004, Research Diets). Las ratas se dividieron en grupos control (n=10) y tratamiento (n=10). Se administraron los compuestos (agonista 2 y agonista 10) a las ratas por cebadura diaria en 1 % de CMC, 2% de TWEEN 80. El agonista 2 se administró a 30 y 100 mg/kg, el agonista 10 a 30 mg/kg. Los niveles de triglicéridos posprandiales se midieron el día 28 y los niveles de glucosa posprandiales se midieron el día 32. También se midió la glucosa tras ayuno durante la noche el día 35. Se midió la glucosa mediante un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer); la insulina se midió con un kit Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA (ALPCO). Los triglicéridos se midieron por un kit de determinación sérica de triglicéridos (Sigma TR0100). Se compararon los niveles de insulina, glucosa y triglicéridos con los de los animales tratados con vehículo a fin de determinar la eficacia y se determinó la significancia estadística de las diferencias por ANOVA de una vía.

La Tabla 5 siguiente muestra el cambio porcentual de los niveles de triglicéridos posprandiales el día 28, de los niveles de glucosa posprandiales el día 32 y de los niveles de glucosa en ayunas el día 35 en los animales tratados con fármaco vs. los animales tratados con vehículo.

Se observó una significativa reducción del nivel de triglicéridos posprandial después de 28 días de tratamiento con 100 mg/kg de agonista 2 y con 30 mg/kg de agonista 10 comparado con los animales tratados con vehículo. Se observó una significativa reducción del nivel plasmático de glucosa después de 32 días de tratamiento con 100 mg/kg de agonista 2 y con 30 mg/kg de agonista 10 comparado con los animales tratados con vehículo. Se observó una significativa reducción del nivel plasmático de glucosa después de 35 días de tratamiento con 100 mg/kg de agonista 2 y con 30 mg/kg de agonista 10 comparado con los animales tratados con vehículo.

Tabla 5

Tratamiento	% de disminución respecto del grupo con vehículo		
	Glucosa plasmática posprandial	Glucosa plasmática en ayunas	TG plasmático posprandial
Agonista 2 30 mg/kg	22	30	19
Agonista 2 100 mg/kg	56*	52*	34*
Agonista 10 30 mg/kg	40*	52*	44*

* p ≤ 0,01, por ANOVA de una vía.

Ejemplo biológico 7

Medición de incretina

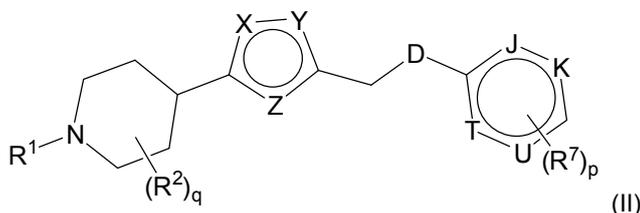
El efecto de los agonistas de IC-GPCR2 sobre la secreción de péptido similar glucagón-1 (GLP-1) y GIP en ratones C57/6J se determinó como sigue.

Ratones C57/6J machos de 8-10 semanas de edad (Harlan) se mantuvieron con una dieta de alimento regular (Purina 5001). El día del experimento, se dieron ayunar los ratones durante 6 horas y luego se separaron en grupos (n = 8). Todos los grupos se trataron con el inhibidor de DPPIV sitagliptina a 100 mg/kg para impedir la degradación de GLP-1 activo. Los compuestos agonistas de IC-GPCR-2 se dosificaron en concentraciones que variaron de 0,3-300 mg/kg en 1% de CMC, 2% de TWEEN 80 a -30 minutos. Se administró sitagliptina en la misma solución de dosis. Se administró glucosa oral a 2 g/kg a los 0 minutos. A 10 minutos después de la administración de glucosa se anestesiaron los animales con pentobarbital (40 mg/ml en 10% de etanol) y se obtuvo sangre por punción cardiaca en tubos microtainer (BD) con EDTA potasio. Para el ensayo de GLP-1, los tubos de recolección también contenían un inhibidor de DPP-IV provisto en el kit del ensayo de GLP-1.

Se midió insulina mediante el kit Mercodia mouse Insulin ELISA (ALPCO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se midió GLP-1 bioactivo mediante el kit del ensayo de péptido similar glucagón-1 (activo) por ELISA (Linco) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se midió GIP mediante el kit de ensayo de GIP de rata/ratón total por ELISA (Linco), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

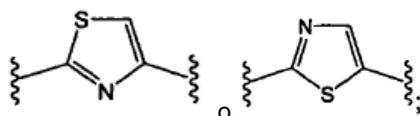
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II:



en donde,

5 D está seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR⁸;



el anillo que tiene X, Y y Z es

J, K, T y U están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en CH y N;

el subíndice p es un número entero de 0 a 4;

el subíndice q es un número entero de 0 a 4;

10 R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dicho grupo cicloalquilo, grupo heterociclo,

15 grupo arilo y grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^aR^b, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b, u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros y X¹ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -C(O)- y -C(O)-(CH₂)₁₋₄-, en donde las porciones alifáticas de X¹ están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido y haloalquilo C₁₋₄;

20 cada R² es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SOR^aR^b, -SO₂R^a y -SO₂NR^aR^b y en donde cuando el subíndice q es 2 y R² es alquilo o alquilo sustituido, los dos miembros R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo;

25 cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, CN, NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2, u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

30 R⁸ es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

35 y cada R^a y R^b está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicilo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y arilalquilo C₁₋₄; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos R^a y R^b está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halo, -ORⁿ, -OCORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ y -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, en donde cada Rⁿ es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ no sustituido;

40 y en donde las porciones de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados de halógeno, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -N(R^m)₂ y -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, en donde cada R^m es, de modo independiente, hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ no sustituido;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

en donde el peso molecular de dicho compuesto es menor que 1200; y en donde "sus ésteres" se refieren a derivados de formato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato de compuestos de la fórmula II.

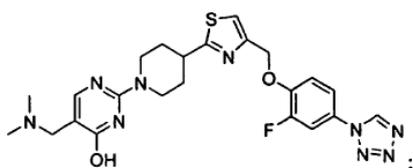
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es O.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde J, K, T y U son todos CH.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, -CF₃, -SO₂alquilo C₁₋₃, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo y en donde el subíndice p es un número entero de 1 a 2.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde cada R⁷ es tetrazolilo.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -X¹-COR^a, -X¹CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, SO₂R^a, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, R¹ es una piridina o pirimidina, y está opcionalmente sustituido con una a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b,
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde J, T y U son todos C; D es O; X es S, Y es C, Z es N, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, piridilo y piridilo sustituido, cada R⁷ está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro y tetrazolilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - 25 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-acetilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - 4-[4-(4-metoxi-bencensulfoniloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico éster terc-butílico del ácido;
 - 4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico éster terc-butílico del ácido;
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - 30 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - 4-[2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonamida;
 - 2-[4-[4-(2,6-dicloro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina;
 - 5-etil-2-[4-[4-(3-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 - 35 5-etil-2-(4-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidina;
 - 5-etil-2-(4-[4-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidina;
 - 5-etil-2-(4-[4-(4-metansulfonil-3-metil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidina;
 - 6-[2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-benzo[1,3]oxatiol-2-ona;
 - 5-etil-2-(4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidina;
 - 40 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 - éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;

- 5-etil-2-{4-[4-(4-trifluorometansulfinil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-bencensulfonylmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico éster isopropílico del ácido;
éster bencílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 5 éster isobutílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster adamantan-1-ílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster metílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 4-fluoro-fenílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 10 éster naftalen-1-ílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster isobutílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster pentílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-etílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 15 éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster hexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 2-etil-hexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 2-benciloxi-etílico del ácido [4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
éster 2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 20 adamantan-1-il-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona;
{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;
3,3-dimetil-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona;
éster metílico del ácido oxo-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acético;
éste etílico del ácido 3-oxo-3-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propiónico;
- 25 (4-metil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona;
dietilamina del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
etilamida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
2-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
2-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-4-metoxi-pirimidina;
- 30 2-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-pirimidina;
2-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-4,6-dimetil-pirimidina;
5-etil-2-{4-[4-(4-metansulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
5-fluoro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 35 5-Bromo-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
5-fluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
4,5-dicloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

- 4-cloro-5-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 2-cloro-5-metil-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}pirimidina;
 5-cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5 5-heptil-2-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}pirimidina;
 2-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-pentilpirimidina;
 5-heptil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 5-pentil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 5-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 10 5-(4-metoxi-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 5-propil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 5-metoxi-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}pirimidina;
 5'-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2]bipiridinilo;
 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5',6"-bis-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2';6',2']terpiridina;
- 15 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2']bipiridinilo;
 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbaldehído;
 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 2-{4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-benzooxazol;
 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinilo;
- 20 5-etil-2- {4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}pirimidina;
 5-etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}pirimidina;
 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-[4-[1-(4-metansulfonil-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 25 éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 5-etil-2-{4-fluoro-4-[4-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
- 30 5-etil-2-{4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
 éster terc-butílico del ácido 4-[4-[(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
- 35 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina;
 amida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxamida;

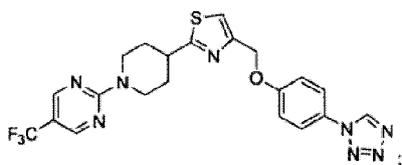
- éster terc-butílico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidín-1-carboxílico;
- 5-etil-2-{ 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidín-1-il}-pirimidina;
- éster terc-butílico del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 5 5-etil-2-{ 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidina;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metansulfonil-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-ilamina;
- N-(2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-il)-acetamida;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 10 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-trifluorometansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-trifluorometansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-[(4-tetrazol-1-il-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 15 2-{4-[4-(3-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-5-etil-pirimidina;
- N-(4-{2-[1-(5-etil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-fenil)-formamida;
- N-(4-{2-[1-(5-etil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-fenil)-metansulfonamida;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-2-trifluorometil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidina;
- 20 2-{4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-il}-5-etil-pirimidina;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-propionil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridín-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 25 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-etoxicarbonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-carboxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- 30 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-morfolin-4-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-acetilamino-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-fenoximetil-tiazol-2-il)-piperidín-1-carboxílico;
- 35 éster terc-butílico del ácido 4-[4-[(4-metansulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;
- éster isopropílico del ácido 4-{4-[(2-fluoro-4-metansulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidín-1-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidín-1-carboxílico;

- {2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil)-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-amina;
 éster terc-butílico del ácido 4-(4-[(4-metansulfonil-bencilamino)-metil]-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-(4-[(1-(4-metansulfonil-fenil)-etilamino)-metil]-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 5 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico;
 éster alílico del ácido [4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 éster ciclohexílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 éster isopropílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 1-isopropil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 10 1-propil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 3,3-dimetil-1-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-butane-ona;
 1-butil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona;
 1-metansulfonil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina;
 15 éster heptílico del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico;
 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-piperidina;
 2-terc-butoxi-1-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-etanona;
 5-etil-2-[4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 2-[4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina;
 20 5-etil-2-[4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 {2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil)-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina;
 2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-isopropil-pirimidina;



- 5-etil-2-[4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 5-cloro-2-[4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 25 2-[4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina;
 2-[4-[4-(2-isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina;
 5-cloro-2-[4-[4-(2-isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina;
 5-decil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 30 éster metílico del ácido 6-metil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-carboxílico;
 4-cloro-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;
 2-cloro-4-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina;

- ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-carboxílico;
- 5-cloro-4,6-difluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 4-fluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 2-fluoro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5 éster etílico del ácido 2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-tiazole-5-carboxílico;
- 4-imidazol-1-il-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-etil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-metil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-cloro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 10 2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloimetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina;
- 3-cloro-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridazina;
- 2-tetrazol-1-il-5-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirazina;
- {2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina;
- 2-{4-[4-(2,6-difluoro-4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina;
- 15 5-Butil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 4-(4-{2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-fenil)-morfolina;
- 5-Nitro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;
- 3'-cloro-4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;
- 20 5-cloro-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 3',5'-dicloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;
- éster etílico del ácido 3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 25 éster metílico del ácido 5'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico;
- 5-etil-2-{3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-cloro-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-raetil-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina;
- 30 5-etil-2-{4-[4-(4-metansulfoni l-benciloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;
- 5-fluoro-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;



éster terc-butílico del ácido 4-(4-[(4-metansulfonil-fenil)-metil-amino]-metil)-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico;

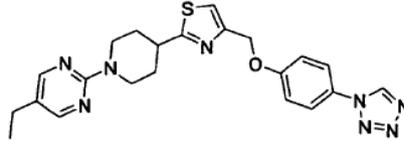
{2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-metil-amina;

éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-ioximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico; y

éster alílico del ácido [4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico; t

sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en donde la expresión "sus ésteres" es como se definió en la reivindicación 1.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10 u 11.
- 10 13. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10 u 11 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y síndrome metabólico.
14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10 u 11 para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y síndrome metabólico.

15

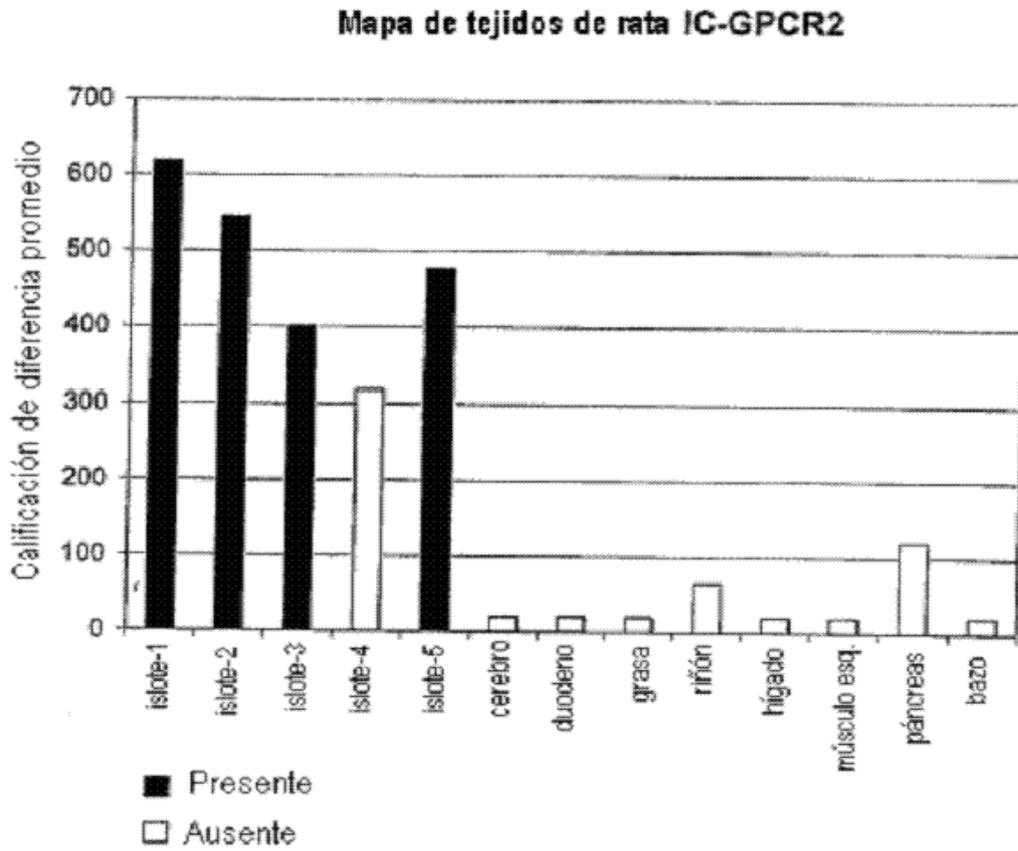


Fig 1

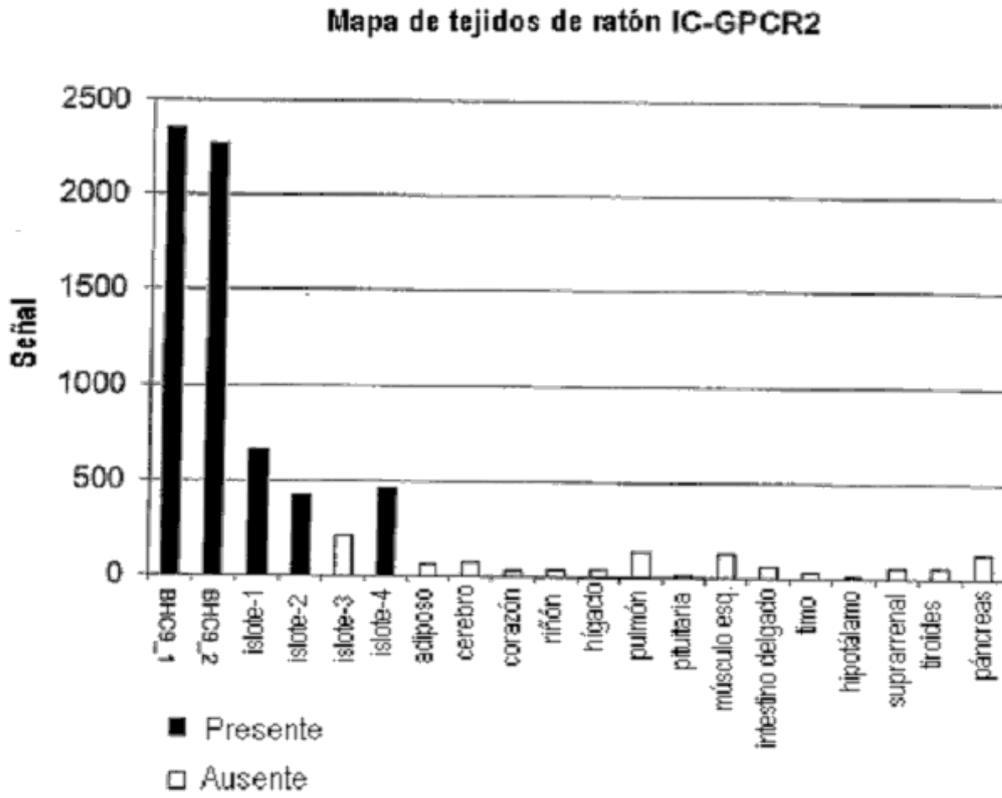


Fig 2

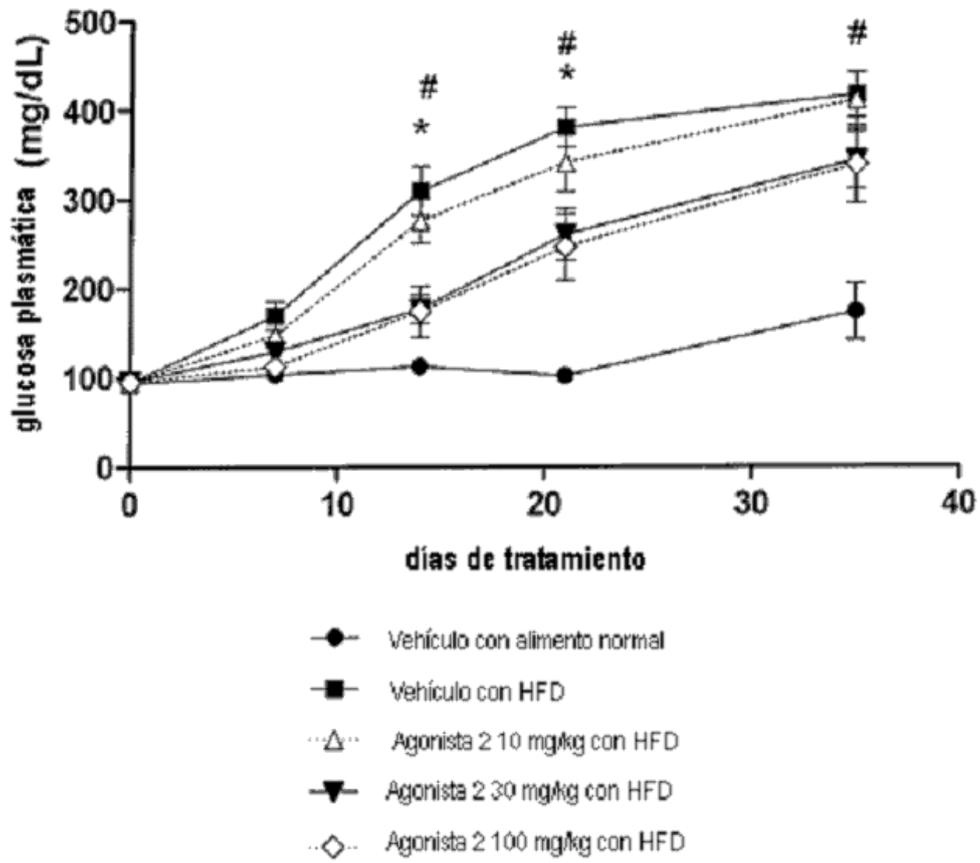


Fig 3

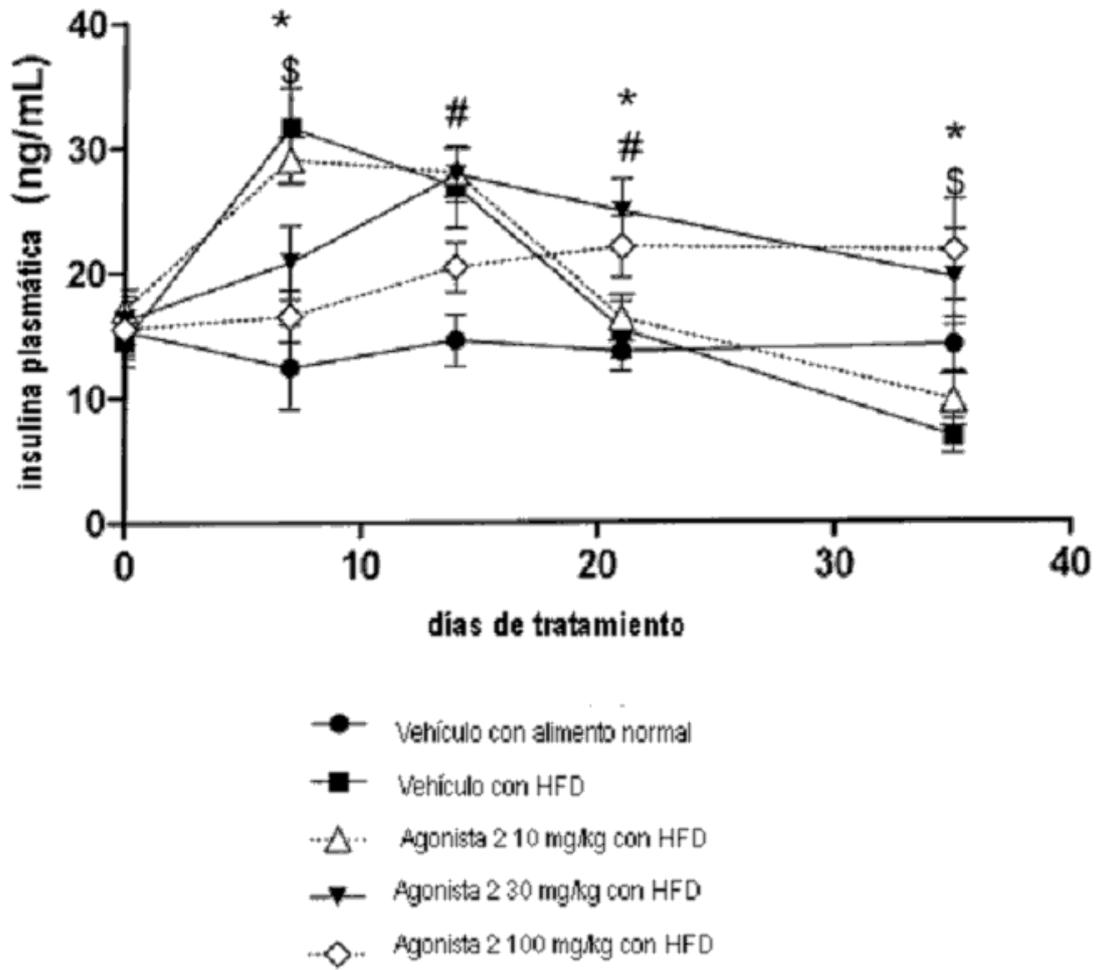


Fig 4

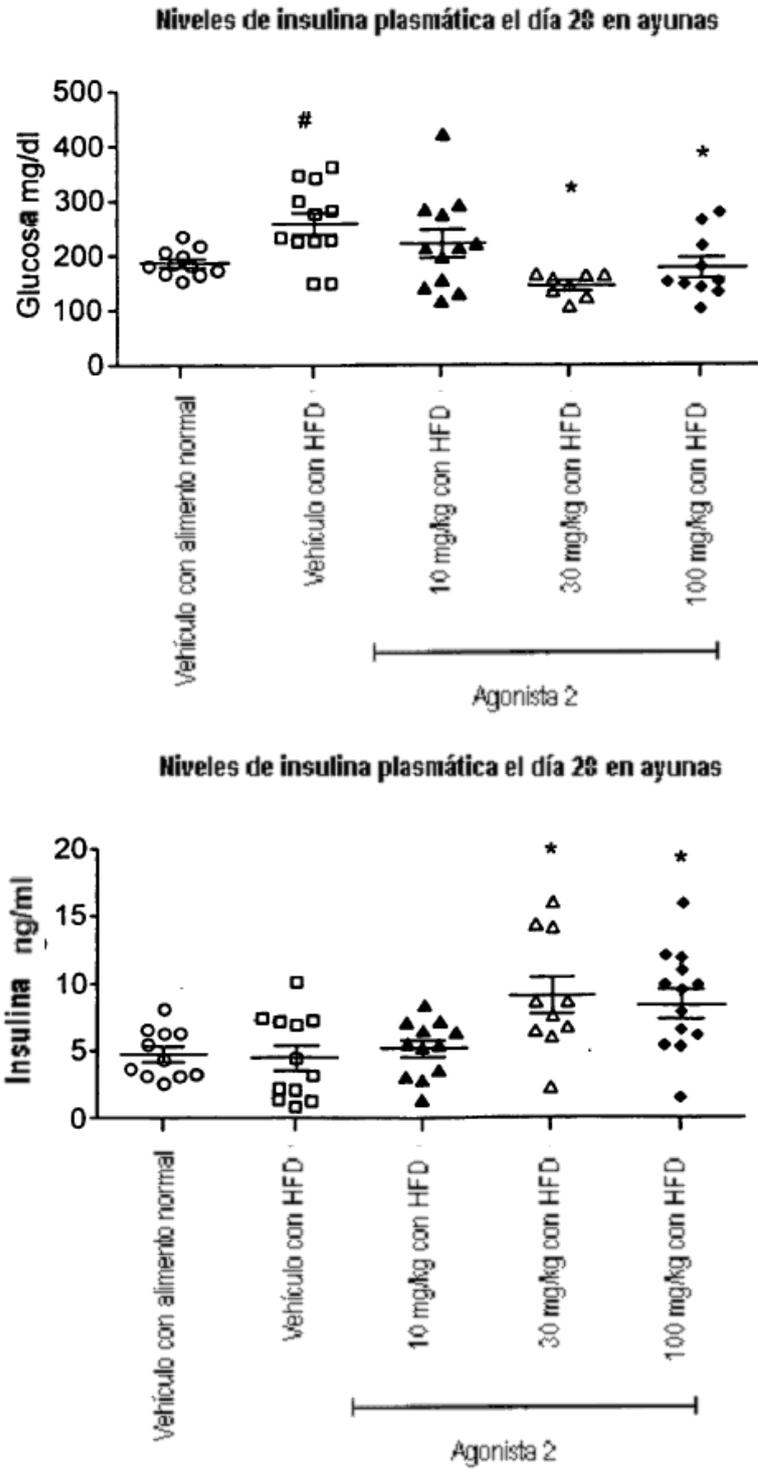


FIG. 5