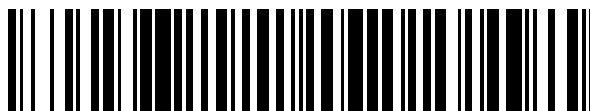


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 129**

51 Int. Cl.:

C07D 211/30 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009 E 09790229 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2331503**

54 Título: **4-Fenoximetilpiperidinas como moduladores de la actividad de GPR119**

30 Prioridad:

11.07.2008 US 80096 P

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

13.11.2013

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
131 Front Street P.O. Box HM 2899
Hamilton HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**EPPLE, ROBERT;
LELAIS, GERALD;
NIKULIN, VICTOR y
WESTCOTT-BAKER, LUCAS**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 429 129 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

4-Fenoximetilpiperidinas como moduladores de la actividad de GPR119

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

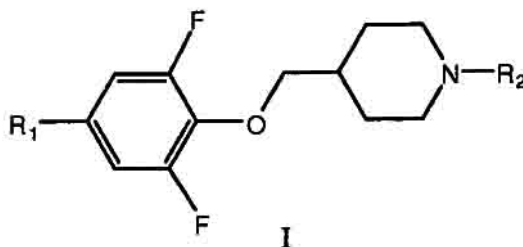
[0001] La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procedimientos *in vitro* y usos médicos que usan los compuestos para tratar enfermedades o trastornos asociados a la actividad de GPR119.

Antecedentes

15 [0002] El GPR119 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que se expresa principalmente en páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor GPR119 humano indica su utilidad potencial como diana para el tratamiento de obesidad y diabetes. Los compuestos novedosos de esta invención modulan la actividad de GPR119 y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a GPR119 tales como, pero sin limitación, diabetes, obesidad y trastornos metabólicos
20 asociados.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0003] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:
25



[0004] en que

30 [0005] R_1 se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R_1 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de
35 halógeno, $-X_1R_4$, $-X_1OR_4$, $-X_1C(O)R_4$, $-X_1C(O)OR_4$, $-X_2NR_4C(O)R_4$, $-X_1S(O)_2R_4$, $-X_1NR_4S(O)_2R_4$, $-X_1C(O)NR_4R_5$, $-X_1C(O)NR_4X_2OR_5$, $-X_1C(O)NR_4X_2NR_4R_5$, $-X_1C(O)NR_4X_2C(O)OR_5$, $-X_1S(O)_{0-2}X_2R_4$, $-X_1S(O)_{0-2}X_2OR_4$, $-X_2CN$, $-X_1OX_2R_4$, $X_1NR_5X_2R_4$, $-X_2NR_4R_5$, $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)R_4$, $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)OR_4$ y $-X_1S(O)_{0-2}NR_4R_5$; en los que X_1 se selecciona de un enlace, O y alquileo C_{1-4} ; R_5 se selecciona de hidrógeno y alquileo C_{1-6} ; cada X_2 se selecciona independientemente de un enlace y alquileo C_{1-4} ; cada R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo
40 C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} y $-X_3C(O)OR_7$, $-X_3R_7$, $-X_3OR_7$, $-X_3NR_7R_8$; en los que dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R_4 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenosustituido, alquilo C_{1-6} hidroxisustituido, alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} halogenosustituido, aril C_{6-10} -alcoxilo C_{1-4} y $-NR_7C(O)R_8$; X_3 es alquileo C_{1-3} y R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo C_{3-8}
45 opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; R_8 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

[0006] R_2 se selecciona de R_9 y $-C(O)OR_9$; en los que R_9 se selecciona de alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} ; en los que dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_9 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de
50 halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-12} , heterocicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-6} halogenosustituido, alquilo C_{1-6} hidroxisustituido, alcoxilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} halogenosustituido; o las sales farmacéuticamente aceptables del

mismo.

[0007] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0008] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento *in vitro* para la modulación de la actividad de GPR119 que comprende administrar a un sistema un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, modulando así dicha actividad de GPR119.

[0009] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de la actividad de GPR119 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad o afección.

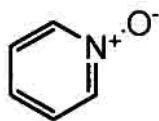
[0010] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de la actividad de GPR119 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad o afección.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0011] “Alquilo” como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxilo halogenosustituido, puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o espiro. Alcoxilo C₁₋₆ incluye metoxilo, etoxilo y similares. Alquilo halogenosustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

[0012] “Ariilo” significa un conjunto de anillo monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. “Arieno” significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo. “Heteroarilo” es como se define para ariilo, en que uno o más de los miembros de anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo C₁₋₁₀ incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, 1*H*-piridin-2-onilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, etc. Heteroarilo incluye también los derivados de *N*-óxido, por ejemplo derivados de *N*-óxido de piridina con la siguiente estructura:



[0013] “Cicloalquilo” significa un conjunto de anillo monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente saturado o parcialmente insaturado que contiene el número de átomos de anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. “Heterocicloalquilo” significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, a condición de que uno o más de los carbonos de anillo indicados estén reemplazados por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en los que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ como se usa en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, etc.

[0014] GPR119 significa receptor acoplado a proteína G 119 (nº de acceso a GenBank® AAP72125), al que se hace referencia en la bibliografía también como RUP3 y GPR116. El término GPR119 como se usa en la presente memoria incluye las secuencias humanas encontradas en el número de acceso a GenBank AY288416, variantes alélicas de origen natural, ortólogos de mamífero y mutantes recombinantes de los mismos.

[0015] “Halógeno” (o halogeno) representa preferiblemente cloro o fluoro, pero puede ser también bromo o

yodo.

[0016] “Tratar”, “tratando” y “tratamiento” hacen referencia a un procedimiento de alivio o mitigación de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

5

Descripción de las realizaciones preferidas

[0017] La presente invención proporciona compuestos, composiciones, procedimientos *in vitro* y usos médicos de los compuestos representados por la fórmula I.

10

[0018] En un realización, con referencia a los compuestos de fórmula I, R₂ se selecciona de 5-etilpirimidin-2-ilo, *tert*-butoxicarbonilo y (1-metilciclopropoxi)carbonilo.

[0019] En una realización adicional, R₁ se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales independientemente seleccionados de metilsulfonilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilsulfonilo, isobutilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, ciano, cianometilo, hidroximetilo, pirrolidin-1-ilo, metoxilo, cloro, metilo, acetilamino, metilsulfonilamino, benciloxilo, aminocarbonilo, carboxilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, metilaminometilo, *tert*-butoxiaminometilo, morfolinometilo, 1*H*-imidazol-1-ilmetilo, 2*H*-tetrazol-2-ilmetilo, 1*H*-tetrazol-1-ilmetilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilpiperazinilo, piperazinilcarbonilo, 25 morfolinocarbonilo, 2-metoxietilcarbamoilo, 2-hidroxi-etilcarbamoilo y 2-hidroxi-propilcarbamoilo.

[0020] En una realización adicional, los compuestos se seleccionan de: 2-(4-((2,6-difluoro-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(3-metiloxetan-3-il)metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(isobutilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-carbonitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-3-carbonitrilo; 2-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-3-il)acetoneitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-3-il)metanol; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acetoneitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metanol; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolinonitrilo; *N*-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acetamida; *N*-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metanosulfonamida; 2-(4-((4-(6-benciloxi)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2(1*H*)-ona; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2-carboxamida; 4-((2,6-difluoro-4-(piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; ácido 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2-carboxílico; 2-(5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)propan-2-ol; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3'-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;

iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-
 iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-
 iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-
 iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-
 5 il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-
 il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato
 de 1-metilciclopropilo; 1-óxido de 4-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridina; 4-((2,6-
 difluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 4-((2,6-difluoro-4-(1-metil-2-
 oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metil-6-(1*H*-1,2,4-
 10 triazol-1-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-
 il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-
 il)oxazol; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1*H*-pirazol-3-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 1-(4'-((1-(5-
 etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)-*N*-metilmetanamina; *N*-((4'-((1-(5-etilpirimidin-2-
 il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)-2-metilpropan-2-amina; 4-((4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-
 15 il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)morfolino; 2-(4-((4'-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-
 iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-((2*H*-tetrazol-2-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-
 5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-((1*H*-tetrazol-1-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-
 (5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolinamida; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-
 il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-*N*-metilpicolinamida; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-
 20 *N,N*-dimetilpicolinamida; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(piperazin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(morfolino-4-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(2-metoxietilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 25 metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(2-hidroxietilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo y 4-((2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxipropilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de
 1-metilciclopropilo.

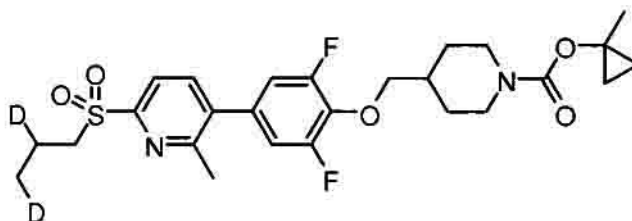
[0021] En otra realización, R₁ se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-
 30 pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-
 dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-
 pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-
 dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales independientemente
 seleccionados de (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonilo, 4-hidroxi-piperidin-1-carbonilo, bis(2-hidroxi-etil)carbamoilo,
 35 morfolino-etilamino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-acetamidociclopropilo, 2-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2*H*-tetrazol-5-ilo, (2-
 hidroxietil)(metil)carbamoilo, (2-hidroxietil)(etil)carbamoilo, 2-carboxietilcarbamoilo, 3-etoxi-3-oxopropilcarbamoilo,
 carboximetilcarbamoilo, 2-*tert*-butoxi-2-oxoetilcarbamoilo, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, (2-
 (dimetilamino)etil)(metil)carbamoilo y 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonilo.

[0022] En otra realización, los compuestos se seleccionan de: 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-
 3,5-difluorofenil)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-
 40 il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-
 1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(6-(1-acetamidociclopropil)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-
 carboxilato de 1-metilciclopropilo; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-
 45 iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((4-(2-((3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)-2,6-
 difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-((2-
 (dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo;
 4-((2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato
 50 de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(etil-(2-hidroxietil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-
 carboxilato de 1-metilciclopropilo; ácido 3-(5-(3,5-difluoro-4-((1-(1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-
 il)metoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamido)propanoico; 4-((4-(2-(3-etoxi-3-oxopropilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-
 difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; ácido 2-(5-(3,5-difluoro-4-((1-(1-
 metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamido)acético; 4-((4-(2-(2-*tert*-butoxi-2-
 55 oxoetilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(bis-(2-
 hidroxietil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-
 difluoro-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo y 4-
 ((2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-1-
 metilciclopropilo.

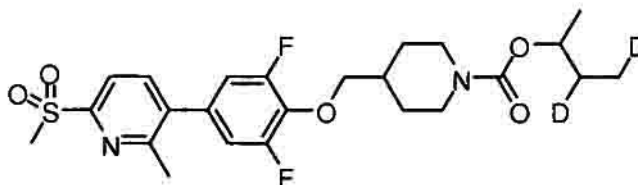
[0023] Se detallan compuestos adicionales de la invención en los Ejemplos y en la Tabla I siguiente.

[0024] La presente invención incluye también todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como aquella en que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo aquellas en que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. En ejemplos particulares, los isótopos ^3H y ^{14}C pueden usarse por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución por isótopos tales como ^2H puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, tales como una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. Por ejemplo, los siguientes tres ejemplos pueden estar deuterados como se muestra:

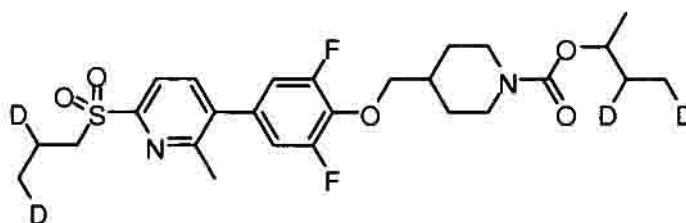
20



Ejemplo deuterado F4



Ejemplo deuterado F5



Ejemplo deuterado F6

Farmacología y utilidad

25 [0025] Los compuestos de la invención modulan la actividad de GPR 119 y, como tales, son útiles para tratar

enfermedades o trastornos en que la actividad de GPR119 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Esta invención proporciona adicionalmente compuestos de esta invención para uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos en que la actividad de GPR119 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

5

[0026] Las patologías resultantes de diabetes de tipo II son señalización de insulina alterada en sus tejidos diana e incapacidad de las células productoras de insulina del páncreas de secretar un grado apropiado de insulina en respuesta ante una señal hiperglucémica. Las terapias actuales para tratar esta última incluyen inhibidores del canal de potasio sensible a ATP de células β para desencadenar la liberación de insulina endógena almacenada, o la administración de insulina exógena. Ninguna de estas consigue una normalización exacta de los niveles sanguíneos de glucosa y ambas conllevan el riesgo de inducir hipoglucemia. Por estas razones, ha habido un gran interés en el desarrollo de fármacos que funcionen de forma dependiente de glucosa, concretamente, potenciadores de la señalización de glucosa. Los sistemas de señalización fisiológica que funcionan de esta manera están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP-1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan mediante su receptor acoplado a proteína G asociado estimulando la producción de AMPc en células β pancreáticas. El AMPc aumentado no parece dar como resultado la estimulación de la liberación de insulina durante el estado de ayuno o preprandial. Sin embargo, una serie de dianas bioquímicas de la señalización de AMPc, incluyendo el canal de potasio sensible a ATP, canales de potasio sensibles al voltaje y la maquinaria exocitótica, se modifican de tal modo que se potencia notablemente la respuesta secretora de insulina ante un estímulo de glucosa postprandial. Por consiguiente, los agonistas de GPCR de células β de funcionamiento similar novedosos, incluyendo GPR119, estimularían también la liberación de insulina endógena y, por consiguiente, promoverían la normoglucemia en diabetes de tipo II. Está también establecido que el AMPc aumentado, por ejemplo como resultado de la estimulación con GLP-1, promueve la proliferación de células β , inhibe la muerte de células β y por tanto mejora la masa de islotes. El efecto positivo sobre la masa de células β se espera que sea beneficioso tanto en diabetes de tipo II, en que se produce insulina insuficiente, como en diabetes de tipo I, en que las células β se destruyen por una respuesta autoinmunitaria inapropiada.

[0027] Algunos GPCR de células β , incluyendo GPR119, están también presentes en el hipotálamo, donde modulan el hambre, la saciedad, la toma reducida de alimento, el control o reducción del peso y el gasto de energía. Por ello, dada su función en el circuito hipotalámico, los agonistas o agonistas inversos de estos receptores mitigan el hambre, promueven la saciedad y por lo tanto modulan el peso.

[0028] Está también bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen un efecto negativo sobre otros sistemas fisiológicos. Por tanto, existe a menudo el desarrollo conjunto de múltiples estados patológicos (por ejemplo, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "síndrome X"), o enfermedades secundarias que aparecen claramente como consecuencia de la diabetes (por ejemplo, enfermedad renal, neuropatía periférica). Por tanto, se espera que un tratamiento eficaz de la afección diabética será a su vez beneficioso para dichos estados patológicos interconectados.

40

[0029] En una realización de la invención, los compuestos se emplean para usos médicos para tratar una enfermedad metabólica y/o un trastorno metabólico. Las enfermedades metabólicas y trastornos relacionados con el metabolismo se seleccionan, pero sin limitación, de hiperlipidemia, diabetes de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, diabetes idiopática de tipo 1 (tipo 1b), diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA), diabetes de tipo 2 de aparición temprana (EOD), diabetes atípica de aparición juvenil (YOAD), diabetes de tipo 1 de aparición tardía (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía isquémica, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, metabolismo de glucosa alterado, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de tejido cutáneo y conectivo, úlceras plantares y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular alterada.

[0030] Son una realización de la invención los beneficios terapéuticos de los moduladores de la actividad de

GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PPY. Por ejemplo, neuroprotección, aprendizaje y memoria, convulsiones y neuropatía periférica.

[0031] Se ha mostrado que GLP-1 y los agonistas de receptor de GLP-1 son eficaces para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos neurológicos. Se ha mostrado que GLP-1 y exendina-4 estimulan la excrecencia de neuritas y potencian la supervivencia celular después de la retirada del factor del crecimiento en células PC12. En un modelo de roedor de neurodegeneración, GLP-1 y exendina-4 restauran la actividad de marcador colinérgico en el prosencéfalo basal. La infusión central de GLP-1 y exendina-4 reduce también los niveles de péptido amiloide β en ratones y reduce la cantidad de proteína precursora de amiloide en células PC12 cultivadas. Se ha mostrado que los agonistas de receptor de GLP-1 potencian el aprendizaje en ratas y que las ratas con desactivación génica del receptor de GLP-1 muestran deficiencias en el comportamiento de aprendizaje. Los ratones con desactivación génica exhiben también una propensión aumentada a convulsiones inducidas por kainato que puede prevenirse mediante la administración de agonistas de receptor de GLP-1. Se ha mostrado también que GLP-1 y exendina-4 son eficaces en el tratamiento de la degeneración de nervios periféricos inducida por piridoxina, un modelo experimental de neuropatía sensorial periférica.

[0032] Se ha mostrado también que el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) tiene efectos sobre la proliferación de células progenitoras del hipocampo y potencia la coordinación sensomotora y el reconocimiento de memoria.

[0033] Son una realización de la invención los beneficios terapéuticos de los moduladores de la actividad de GPR119. Por ejemplo, GLP-2 y síndrome del intestino corto (SIC). Varios estudios en animales y de ensayos clínicos han mostrado que GLP-2 es una hormona trófica que desempeña un papel importante en la adaptación intestinal. Su papel en la regulación de la proliferación celular, apoptosis y absorción de nutrientes está bien documentado. El síndrome del intestino corto se caracteriza por una malabsorción de nutrientes, agua y vitaminas como resultado de una enfermedad o extracción quirúrgica de partes del intestino delgado (por ejemplo, enfermedad de Crohn). Las terapias que mejoran la adaptación intestinal se cree que son beneficiosas en el tratamiento de esta enfermedad. De hecho, los estudios en fase II de pacientes con SIC han mostrado que la teduglutida, un análogo de GLP-2, aumentaba moderadamente la absorción de fluidos y nutrientes.

[0034] Son una realización de la invención los beneficios terapéuticos de los moduladores de la actividad de GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PPY. Por ejemplo, GLP-1, GIP y osteoporosis. Se ha mostrado que GLP-1 aumenta la secreción y expresión de calcitonina y péptido del gen relacionado con calcitonina (CGRP) en una línea de células C de múrido (CA-77). La calcitonina inhibe la resorción ósea por los osteoclastos y promueve la mineralización del hueso esquelético. La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una densidad mineral ósea reducida, y por tanto el aumento de calcitonina inducido por GLP-1 podría ser terapéuticamente beneficioso.

[0035] Se ha reseñado que GIP está implicado en la regulación positiva de marcadores de la formación de hueso nuevo en osteoblastos, incluyendo ARNm de colágeno de tipo I, y en el aumento de la densidad mineral ósea. Como GLP-1, se ha mostrado también que GIP inhibe la resorción ósea.

[0036] Son una realización de la invención los beneficios terapéuticos de los moduladores de la actividad de GPR119 derivados de aumentar los niveles de GIP y PPY. Por ejemplo, PPY y vaciamiento gástrico. El GPR119 localizado en las células de polipéptido pancreático (PP) de los islotes se ha implicado en la secreción de PPY. Se ha reseñado que PPY tiene fuertes efectos sobre diversos procesos fisiológicos incluyendo la modulación del vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal. Estos efectos retardan el proceso digestivo y la captación de nutrientes y evitan así la elevación postprandial de la glucosa sanguínea. El PPY puede suprimir la toma de alimento al cambiar la expresión de los péptidos reguladores de la alimentación hipotalámicos. Los ratones que sobreexpresan PP exhibían el fenotipo delgado, con toma de alimento y velocidad de vaciamiento gástrico reducidos.

[0037] De acuerdo con lo anterior, los usos médicos de la presente invención pueden emplearse para prevenir o mejorar la sintomatología de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto, administrando a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (véase "Administración y composiciones farmacéuticas, a continuación) de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la afección particular para tratar y del efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

[0038] En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la materia, individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto usado y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en mamíferos grandes, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo en dosis divididas de hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

[0039] Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante cualquier vía convencional, en particular por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mediante procedimientos de mezclado, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio o mezclas efervescentes y/o e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios pueden prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para fijar el dispositivo a la piel. Pueden usarse también formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y ojos, son preferiblemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la materia. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

[0040] Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas).

[0041] Por ejemplo, pueden aparecer efectos sinérgicos con otros agentes antiobesidad, agentes anorexígenos, agentes supresores del apetito y relacionados. La dieta y/o el ejercicio pueden tener también efectos sinérgicos. Los agentes antiobesidad incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistocinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos de receptor de hormona estimulante de melanocito, antagonistas del receptor de cannabinoides 1 [por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO2006/047516], antagonistas de hormona concentradora de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, concretamente orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, antagonistas de proteína de unión a urocortina, agonistas de receptor del péptido de tipo glucagón 1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™), proteínas humanas relacionadas con el agutí (AGRP), antagonistas de receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del

receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropión).

[0042] Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando y demás.

[0043] Una preparación combinada o composición farmacéutica puede comprender un compuesto de la invención como se define anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un ingrediente activo seleccionado de:

[0044] a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina tales como sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos de receptor de sulfonilurea insulino-trópicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; sensibilizantes de insulina tales como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa cinasa 3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de cotransportador de glucosa dependiente de sodio tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido de tipo glucagón 1), análogos de GLP-1 tales como exendina-4 y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como DPP728, LAF237 (vildagliptina – ejemplo 1 del documento WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A; un desestabilizador de AGE; un derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona o ácido (*R*)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-ilmetoxi]bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-carboxílico descrito en la solicitud de patente WO 03/043985 como el compuesto 19 del ejemplo 4, un agonista de PPAR- γ de tipo no glitazona, por ejemplo, GI-262570; inhibidores de diacilglicerol acetiltransferasa (DGAT) tales como aquellos dados a conocer en los documentos WO 2005044250, WO 2005013907, WO 2004094618 y WO 2004047755;

[0045] b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina y compuestos relacionados tales como aquellos dados a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.231.938, pitavastatina, simvastatina y compuestos relacionados tales como aquellos dados a conocer en las patentes de EE.UU. n.º 4.448.784 y 4.450.171, pravastatina y compuestos relacionados tales como aquellos dados a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.346.227, cerivastatina, mevastatina y compuestos relacionados tales como aquellos dados a conocer en la patente de EE.UU. n.º 3.983.140, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y compuestos de estatina relacionados dados a conocer en la patente de EE.UU. n.º 5.753.675, rivastatina, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se dan a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se dan a conocer en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas como se dan a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.647.576, dicloroacetato SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona como se dan a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxiopropanofosfónico como se dan a conocer en la patente francesa n.º 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituidos como se dan a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se dan a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.686.237, octahidronaftalenos tales como se dan a conocer en la patente de EE.UU. n.º 4.499.289, análogos cetónicos de mevinolina (lovastatina) como se dan a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0.142.146 A2, y derivados de quinolina y piridina dados a conocer en las patentes de EE.UU. n.º 5.506.219 y 5.691.322. Además, se dan a conocer compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para uso en la presente memoria en el documento GB 2205837; inhibidores de escualeno sintasa; FXR (receptor de farnesoide X) y ligandos de LXR (receptor X hepático); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

[0046] c) un agente antiobesidad o agente regulador del apetito tal como un modulador de la actividad de CB1, agonistas de receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina (MCHR), antagonistas de receptor de secretagogo de hormona de crecimiento (GHSR), moduladores de receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1 y otros péptidos derivados de preproglucagón; antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas de factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor de histamina 3 (H3), inhibidores de α 2, moduladores de PPAR- γ , moduladores de PPAR- δ , inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de 11- β -HSD-1, moduladores de receptor de adinopectina; agonistas adrenérgicos β 3 tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas de β 3 conocidos como se dan a conocer en las patentes de EE.UU. n.º

5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un modulador de receptor β de tiroides tal como un ligando de receptor de tiroides como se da a conocer en el documento WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), un inhibidor de SCD-1 como se da a conocer en el documento WO2005011655, un inhibidor de lipasa tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), agonistas de receptor de serotonina (por ejemplo, BVT- 933 (Biovitrum)), inhibidores de la recaptación o agentes de liberación de monoamina tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, agentes anorexígenos tales como topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (factor neurotrófico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores de receptor de leptina, fentermina, leptina, bromocriptina, dextranfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, dietilpropión, benzofetamina, fenilpropanolamina o ecopipam, efedrina, pseudoefedrina;

[0047] d) agentes antihipertensores tales como diuréticos de asa tales como ácido etacrínico, furosemda y torsemida; diuréticos tales como derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo tirofano, tertetiofano, SQ29072; inhibidores de ECE, por ejemplo SLV306; inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de renina tales como aliskireno, terlakireno, ditekireno, RO-66-1132, RO-66-1168; bloqueantes de receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueantes de canal de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas de receptor de aldosterona; inhibidores de la síntesis de aldosterona y antagonistas duales de ET/AlI tales como aquellos dados a conocer en el documento WO 00/01389.

[0048] e) Un compuesto elevador de HDL;

[0049] f) moduladores de la absorción de colesterol tales como Zetia® y KT6-971;

[0050] g) análogos y miméticos de Apo-A1;

[0051] h) inhibidores de trombina tales como ximelagatrán;

[0052] i) inhibidores de aldosterona tales como anastrozol, fadrazol, eplerenona;

[0053] j) inhibidores de la agregación de plaquetas tales como aspirina y bisulfato de clopidogrel;

[0054] k) estrógeno, testosterona, un modulador de receptor de estrógeno selectivo, un modulador de receptor de andrógeno selectivo;

[0055] l) un agente quimioterapéutico tal como inhibidores de aromatasas, por ejemplo, Femara, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos reductores de la actividad proteínica cinasa tales como el inhibidor de proteína cinasa receptor de PDGF imatinib (*(N-[5-[4-(4-metilpiperazinometil)benzoilamido]-2-metilfenil]-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina*) descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0.564.409 como ejemplo 21, o 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)benzamida descrita en la solicitud de patente WO 04/005281 como ejemplo 92; y

[0056] m) un agente de interacción con un receptor 5-HT₃ y/o un agente de interacción con un receptor 5-HT₄ tal como tegaserod, descrito en la patente de EE.UU. n.º 5510353 como ejemplo 13, hidrogenomaleato de tegaserod, cisaprida y cilansetrón;

[0057] n) un agente para tratar el tabaquismo, por ejemplo, agonistas parciales de receptor de nicotina, clorhidrato de bupropión (también conocido con el nombre comercial Zyban®) y terapias de sustitución de nicotina;

[0058] o) un agente para tratar disfunción eréctil, por ejemplo agentes dopaminérgicos tales como apomorfina, agentes de ADD/ADHD (por ejemplo, Ritalin®, Strattera®, Concerta® y Adderall®);

[0059] p) un agente para tratar el alcoholismo, tal como antagonistas opiáceos (por ejemplo naltrexano, también conocido con el nombre comercial ReVia®, y nalmeveno), disulfiram (también conocido con el nombre comercial Antabuse®) y acamprosato (también conocido con el nombre comercial Campral®). Además, pueden administrarse conjuntamente también agentes para reducir los síntomas de abstinencia de alcohol tales como benzodiacepinas, β -bloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (Neurontin®);

[0060] q) otros agentes que sean útiles, incluyendo agentes antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de COX-2); antidepresivos (por ejemplo, clorhidrato de fluoxetina (Prozac®)); agentes mejorantes cognitivos (por ejemplo, clorhidrato de donepezil (Aircept®) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantina); medicaciones antipsicóticas (por ejemplo, ziprasidona (Geodon®), risperidona (Risperdal®) y olanzapina (Zyprexa®));

[0061] o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

[0062] La invención proporciona también combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprenden a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente memoria, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

[0063] Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares como se utilizan en la presente memoria se pretende que engloben la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

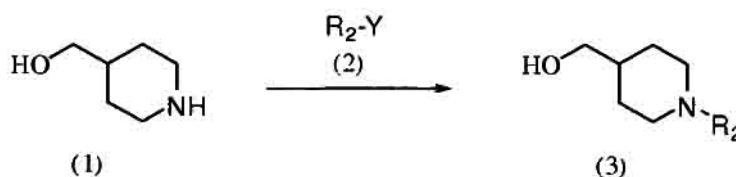
[0064] El término “combinación farmacéutica” como se usa en la presente memoria significa un producto que es el resultado de mezclar o combinar más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites temporales específicos, en el que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a una terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Procesos para preparar compuestos de la invención

[0065] Se dan a conocer procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[0066] En los siguientes esquemas, se ilustran varios procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención. Un especialista en la materia apreciará que estos procedimientos son representativos, y en modo alguno inclusivos de todos los procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

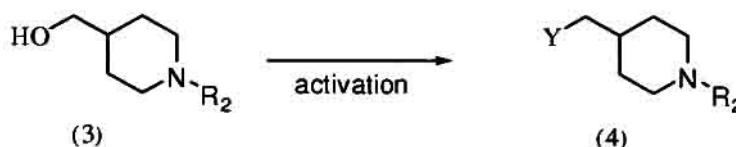
Esquema de reacción I



50

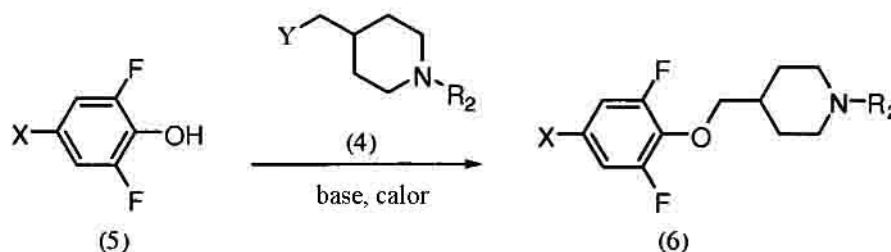
[0067] en el que R_2 es como se describe en el sumario de la invención. Un compuesto de fórmula 3 puede prepararse como en el esquema de reacción I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2 (en que Y es un grupo saliente y hace referencia a un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, nonaflato, carbonato u otro grupo saliente apropiado familiar para el especialista en la materia) en un disolvente adecuado tal como DMF, DMA, CH_3CN , CH_2Cl_2 y similares en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , NEt_3 o similares. La reacción evoluciona a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente $140^\circ C$ y puede llevar hasta 24 horas para completarse. En este esquema, se entiende que los grupos designados R_2 pueden ser versiones protegidas de los radicales definidos en el sumario de la invención, que pueden desprotegerse y manipularse hasta el compuesto final después de la terminación de este esquema o a mitad del esquema.

10

Esquema de reacción II

15 **[0068]** en la que Y hace referencia a un grupo saliente tal como un éster sulfonato de alquilo, haluro u otro grupo apropiado familiar para el especialista en la materia y R_2 es como se define en el sumario de la invención. Puede prepararse un compuesto de fórmula 4 como en el esquema de reacción II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 3 con cloruro de metanosulfonilo, $SOCl_2$ o similares en presencia o ausencia de una base tal como NEt_3 , EtN/Pr_2 o similares en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, $AcOEt$ o similares. La reacción evoluciona a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente $40^\circ C$ y puede llevar hasta 24 horas para completarse.

20

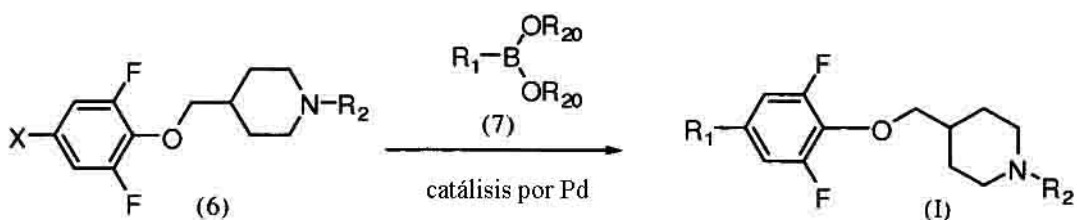
Esquema de reacción III

25

[0069] Puede prepararse un compuesto de fórmula 6 como en el esquema de reacción III, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 5 (en que X hace referencia a un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, nonaflato y similares) con un compuesto de fórmula 4 (en que Y hace referencia a un grupo saliente tal como un éster sulfonato de alquilo, haluro u otro grupo apropiado familiar para el especialista en la materia) en un disolvente adecuado tal como DMF, THF, CH_3CN y similares en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , NaH o similares. La reacción evoluciona a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente $140^\circ C$ y puede llevar hasta 24 horas para completarse.

35

Esquema de reacción IV



[0070] Puede prepararse un compuesto de fórmula I como en el esquema de reacción IV, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 6 (en que X hace referencia a un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, nonaflato y similares) con un compuesto de fórmula 7 (en que R₁ es como se describe en el sumario de la invención y B(OR₂₀)₂ hace referencia a un ácido borónico o éster borónico tal como éster pinacólico del ácido borónico y similares) usando la metodología de Pd conocida en la materia. La reacción evoluciona a una temperatura de aproximadamente -78 a aproximadamente 100°C y puede llevar hasta 24 h para completarse.

10 **[0071]** Se dan descripciones detalladas de la síntesis de compuestos de la invención en los ejemplos a continuación.

Procesos adicionales para preparar compuestos de la invención

15 **[0072]** Puede prepararse un compuesto de la invención en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o intermedios.

20 **[0073]** Las formas de ácido o base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la correspondiente sal de adición de base o sal de adición de ácido respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base puede convertirse en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

30 **[0074]** Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de *N*-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a 0 a 80°C.

35 **[0075]** Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier *et al.*, (1994), "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters", vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, cloroformiato de 1,1-aciloxialquilo, carbonato de para-nitrofenilo o similares).

40 **[0076]** Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por los especialistas en la materia. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

45 **[0077]** Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante recristalización con una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

50 **[0078]** Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo formando

un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoisoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía o, preferiblemente por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. Se recupera entonces el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0079] En resumen, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un proceso que implica:

15 (a) los de los esquemas de reacción I, II, III y IV; y

(b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;

20 (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no de sal;

(d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un *N*-óxido farmacéuticamente aceptable;

25 (e) opcionalmente, convertir una forma de *N*-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;

(f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;

30 (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

35 **[0080]** En la medida en que la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos en la materia o como se dan a conocer en los ejemplos más adelante en la presente memoria.

40 **[0081]** Un especialista en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solo representativas de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden usarse de forma similar otros procedimientos bien conocidos.

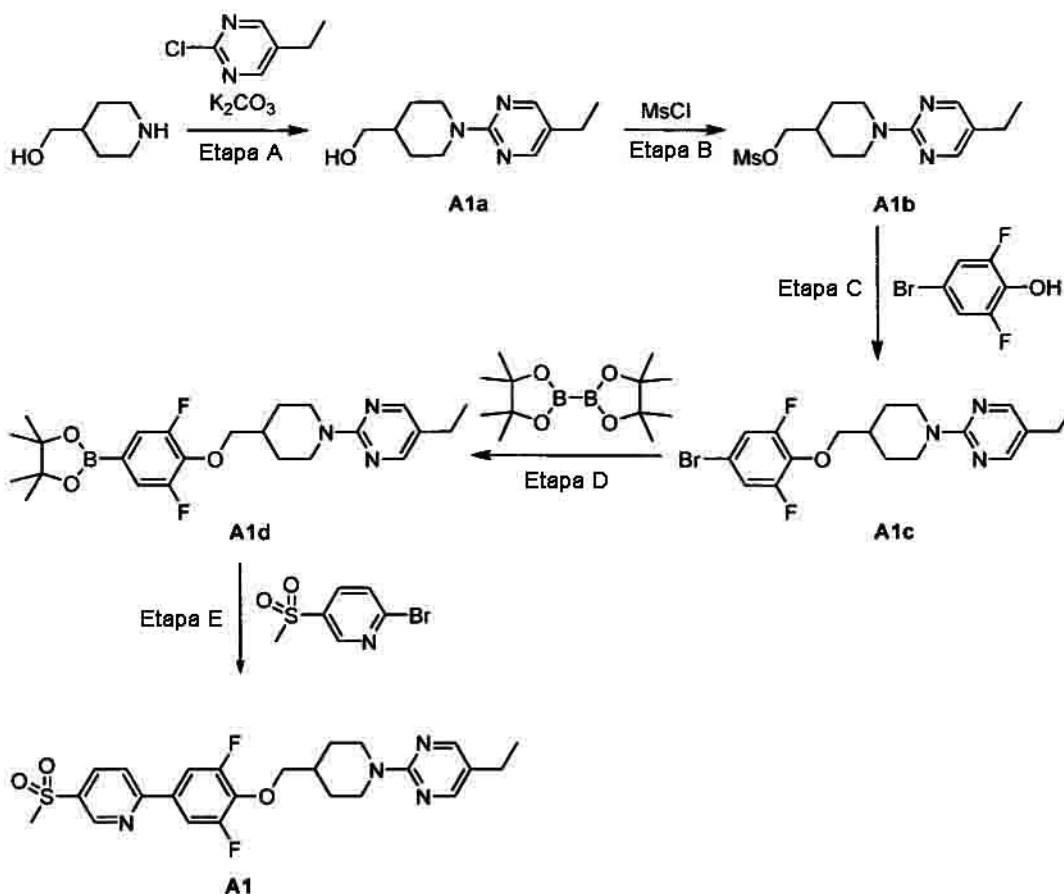
Ejemplos

45 **[0082]** La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero sin limitación, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de la invención.

Ejemplo A1

50 2-(4-((2,6-Difluoro-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

[0083]



- [0084] Etapa A:** Se disuelve piperidinmetanol (10,7 g, 93 mmol) en DMA (60 ml), se trata con 2-cloro-5-etilpirimidina (14,57 g, 102 mmol) y K_2CO_3 (19,3 g, 140 mmol) y se calienta a $130^\circ C$ durante una noche. Se filtra el sólido, se lava con DMA y se desecha. Se evapora el filtrado y se purifica el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando 1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanol **A1a** en forma de un aceite amarillo: RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,16 (s, 2H), 4,75-4,72 (m, 2H), 3,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}N_3O$: 222,1, encontrado: 222,1.
- [0085] Etapa B:** Se disuelve el **intermedio A1a** (10 g, 45,2 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml), se trata con NEt_3 (12,6 ml, 90,4 mmol) y se enfría a $0^\circ C$. Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,9 ml, 50 mmol) y se agita la mezcla a ta durante 2,5 h. Se vierte entonces la mezcla en HCl 1 M y se extrae con CH_2Cl_2 , (3x). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. Se recristaliza el producto bruto con AcOEt/hexano, proporcionando metanosulfonato de 1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metilo **A1b** en forma de un sólido blanco: RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,39 (s, 2H), 5,03-4,99 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{22}N_3O_3S$: 300,1, encontrado: 300,1.
- [0086] Etapa C:** Se añade Cs_2CO_3 (2,50 g, 7,7 mmol) a una disolución de 4-bromo-2,6-difluorofenol (1,15 g, 5,5 mmol) e **intermedio A1b** (1,50 g, 5,0 mmol) en DMF (20 ml). Se calienta a $90^\circ C$ la suspensión resultante durante 2 h, se enfría a ta y se diluye con H_2O (100 ml). Se extrae la mezcla con AcOEt (3x40 ml) y se lavan los productos orgánicos combinados con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 2-(4-((4-bromo-2,6-difluorofenoxy)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina **A1c** en forma de un aceite incoloro que solidifica tras reposo: RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,19 (s, 2H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,77 (d a, J = 13,2 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 14,4, 2,8 Hz, 2H), 2,47 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (d a, J = 14,4 Hz, 2H), 1,35 (dc, J = 14,4,

4,4 Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -126,00$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$: 412,1, encontrado: 412,1.

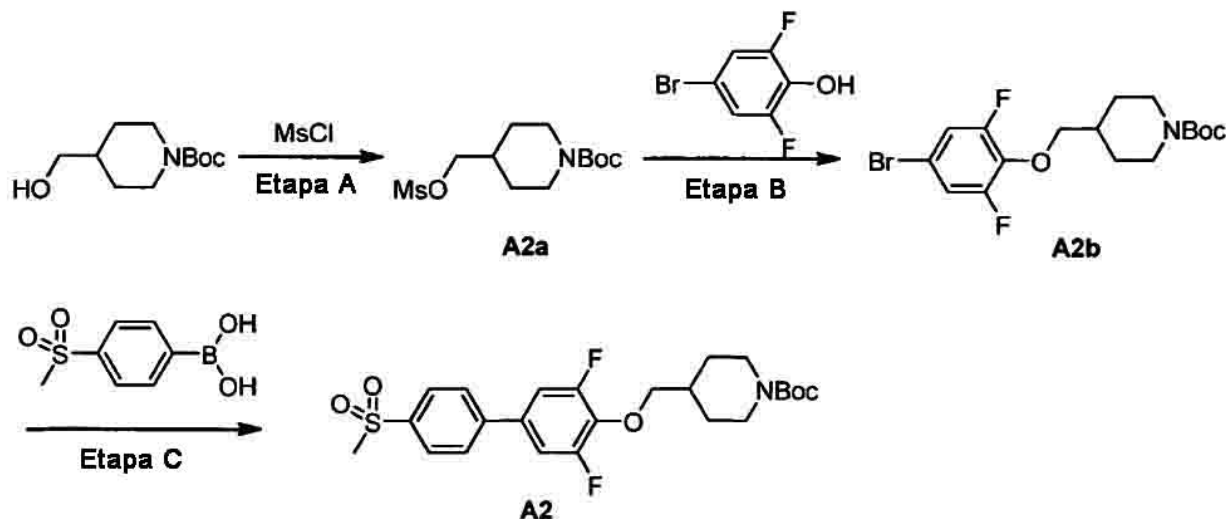
[0087] Etapa D: Se añaden bis(pinacolato)diboro (706 mg, 2,8 mmol), acetato de potasio (740 mg, 7,5 mmol), 5 y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (95 mg, 5% en moles) a una disolución del **intermedio A1c** (1,03 g, 2,5 mmol) en DMSO (20 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2,5 h. Se enfría entonces la disolución a ta, se diluye con H_2O (100 ml) y se extrae con AcOEt (3x30 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 2-(4-((2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina **A1d** en forma de un aceite
10 incoloro: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,16$ (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,90 (td, $J = 12,8$, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -129,18$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 460,3, encontrado: 460,3.

15 **[0088] Etapa E:** Se carga un vial con **intermedio A1d** (344 mg, 0,75 mmol), 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (199 mg, 0,84 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (38 mg, 6% en moles) y dioxano seco (1,5 ml). Se añade a la disolución Cs_2CO_3 acuoso 1 M (1 ml, 1,0 mmol) y se somete la mezcla bifásica a irradiación por microondas (120°C , 15 min). Se diluye la mezcla con H_2O (20 ml) y se extrae con AcOEt (3x25 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (10 ml), se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía
20 ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona el compuesto del título (**ejemplo A1**) en forma de un polvo cristalino blanco: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,16$ (dd, $J = 2,4$, 0,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,82 (dd, $J = 8,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,92 (td, $J = 12,8$, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,96 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,36 (dc, $J = 12,4$, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -126,56$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 489,2, encontrado: 489,2.

Ejemplo A2

30 4-((3,5-Difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxylato de *tert*-butilo

[0089]



35 **[0090] Etapa A:** Se prepara 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **A2a** a partir de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 139 mmol) según el mismo procedimiento descrito para la preparación del **intermedio A1b**. EM calc. para $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{S}$: 238,3, encontrado: 238,0. El producto se usa sin purificación.

40 **[0091] Etapa B:** Se prepara 4-((4-bromo-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **A2b** a partir de 4-bromo-2,6-difluorofenol (1,67 g, 8 mmol) e **intermedio A2a** (2,35 g, 8 mmol) según el mismo

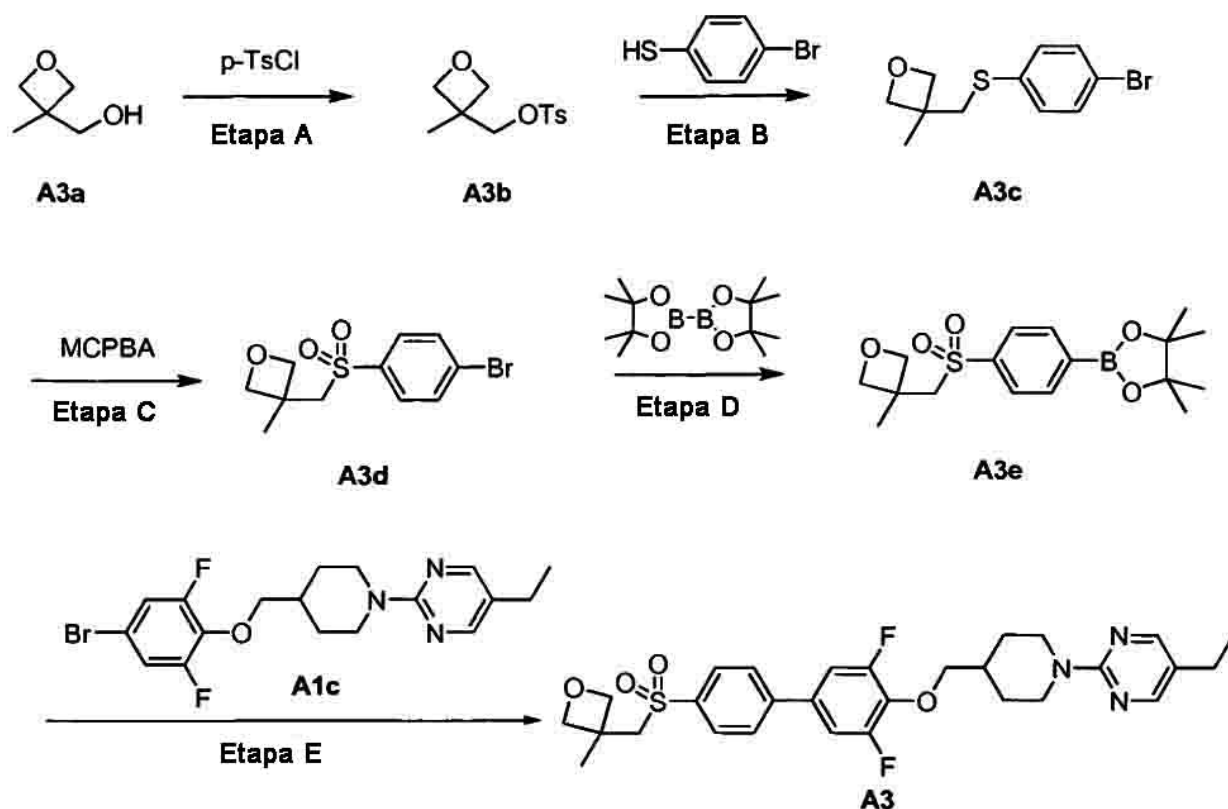
procedimiento descrito para la preparación del **intermedio A1c**. EM calc. para $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{22}BrF_2NNaO_3$: 428,1, encontrado: 428,2. El producto se usa sin purificación.

[0092] Etapa C: Se somete a irradiación por microondas (180°C, 10 min) en atmósfera de nitrógeno una mezcla del **intermedio A2b** (20,3 mg, 0,05 mmol), ácido 4-(metanosulfonyl)benzenoborónico (12,0 mg, 0,06 mmol), Na_2CO_3 (15,9 mg, 0,15 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,7 mg, 0,0015 mmol) en H_2O (0,24 ml), EtOH (0,18 ml) y DME (0,72 ml). Después de enfriar, se diluye la mezcla con MeCN y se filtra. Se purifica el filtrado por HPLC en fase inversa proporcionando el compuesto del título (**ejemplo A2**): $RMN-^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,01 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,76 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (m, 2H); $RMN-^{19}F$ (376,5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126,74; EM calc. para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{29}F_2NNaO_5S$: 504,2, encontrado: 504,1.

Ejemplo A3

15 2-(4-((3,5-Difluoro-4'-((3-metiloxetan-3-il)metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

[0093]



20

[0094] Etapa A: Se añade lentamente 3-metil-3-oxetanometanol **A3a** (5,1 g, 50 mmol) a una disolución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (14,3 g, 75 mmol) en piridina (60 ml) durante 10 min. Se agita la suspensión resultante a ta durante 1,5 h y se vierte en agua con hielo agitada vigorosamente (300 ml). Se agita la suspensión densa durante 45 min. Se recoge el sólido por filtración, se lava con H_2O enfrida con hielo (100 ml) y seca a alto vacío, proporcionando 4-metilbencenosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo **A3b** en forma de un polvo blanco. Se usa el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional. $RMN-^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

[0095] Etapa B: Se suspenden **intermedio A3b** (1,75 g, 6,8 mmol), 4-bromobenzenotiol (1,25 g, 6,6 mmol) y Cs_2CO_3 (3,25 g, 10 mmol) en DMF seca (12 ml) y se calientan a 80°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla, se diluye

30

con H₂O (50 ml) y se extrae con Et₂O (3 x 30 ml). Se lavan los productos orgánicos combinados con Na₂CO₃ 2 M (15 ml), se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío, proporcionando 3-((4-bromofenil)metil)-3-metiloxetano **A3c** bruto en forma de un aceite amarillo. Se usa el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,33 (s, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₄BrOS: 273,0, encontrado: 273,0.

[0096] Etapa C: Se añade ácido m-cloroperoxibenzoico (máx. 77%, 3,5 g, aprox. 15,6 mmol) en porciones pequeñas a una disolución del **intermedio A3c** (1,8 g, 6,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) hasta la conversión completa en la sulfona (CL-EM). Se agita la mezcla durante 4 h adicionales, se diluye entonces con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lava sucesivamente con H₂O (50 ml), Na₂CO₃ 2 M (30 ml), NaHSO₃ al 10% (15 ml) y H₂O (30 ml). Se secan los productos orgánicos sobre MgSO₄ y se retira el disolvente a vacío, proporcionando 3-((4-bromofenilsulfonil)metil)-3-metiloxetano **A3d** bruto en forma de un sólido blanco. Se usa el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,61 (s, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₄BrO₃S: 305,0, encontrado: 304,9.


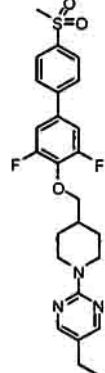
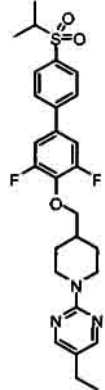
[0097] Etapa D: Se añaden bis(pinacolato)diboro (1,7 g, 6,7 mmol), acetato de potasio (1,9 g, 19 mmol) y dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (233 mg, 5% en moles) a una disolución del **intermedio A3d** (1,94 g, 6,4 mmol) en DMSO (45 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h. Se enfría entonces la disolución a ta, se diluye con H₂O (100 ml) y se extrae con AcOEt (4x50 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano **A3e** en forma de un polvo cristalino blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,39 (s, 12H); EM calc. para [M+H]⁺ C₁₇H₂₆BO₅S: 353,2, encontrado: 353,2.

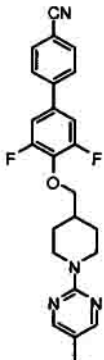
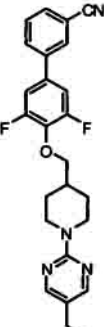
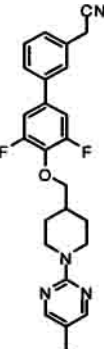
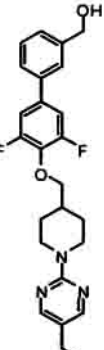
[0098] Etapa E: Se carga un vial del proceso Smith con **intermedio A1c** (50 mg, 0,12 mmol), **intermedio A3e** (46 mg, 0,14 mmol), dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (9 mg, 10% en moles) y dioxano seco (1,5 ml). Se añade a la disolución Cs₂CO₃ acuoso 2 M (0,15 ml, 0,3 mmol) y se somete la mezcla bifásica a irradiación con microondas (120°C, 10 min). Se reparte la mezcla entre H₂O (10 ml) y AcOEt (15 ml) y se lava la fase orgánica con salmuera (10 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona el compuesto del título (**ejemplo A3**) en forma de un polvo amarillo: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,18 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,93 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,36 (dc, J = 12,2, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,60; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₉H₃₃F₂N₃O₄S: 558,2, encontrado: 558,2.

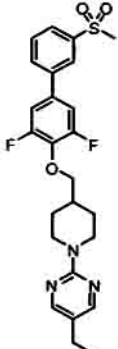

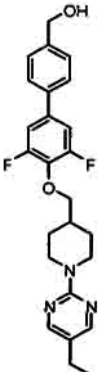
[0099] Al repetir los procedimientos descritos en los **ejemplos A1-A3** anteriores, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I como se identifican en la Tabla 1:

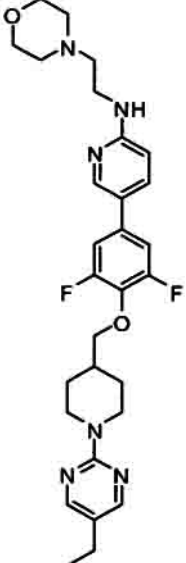

Tabla 1

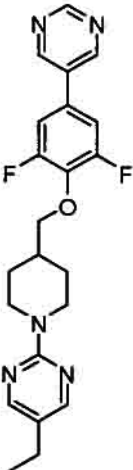
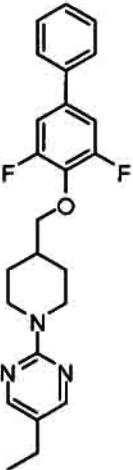
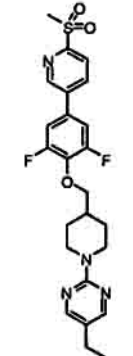
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A4		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ= 8,20 (s, 2H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,48 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (septete, J = 6,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,38 (dc, J = 12,2, 4,0 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6H); RMN- ¹⁹ F (376,5 MHz, CDCl ₃) δ= -126,73; EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₈ H ₃₄ F ₂ N ₃ O ₃ S: 530,2, encontrado: 530,3.

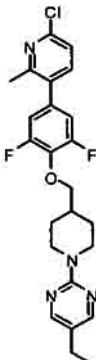
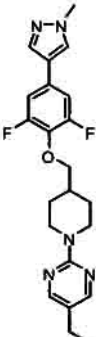
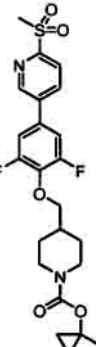
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A5		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,19 (s, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,79 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,94 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,48 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,98 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (dc, <i>J</i> = 12,2, 4,0 Hz, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,72; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₂F₂N₃O₃S: 516,2, encontrado: 516,2.</p>
A6		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,11 (s, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,71 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,39 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 1,29 (dc, <i>J</i> = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,68; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈F₂N₃O₃S: 488,2, encontrado: 488,2.</p>
A7		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,11 (s, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,71 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,16 (septete, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 2,86 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,39 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (dd, <i>J</i> = 13,6, 2,8 Hz, 2H), 1,29 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,74; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₂F₂N₃O₃S: 516,2, encontrado: 516,2.</p>

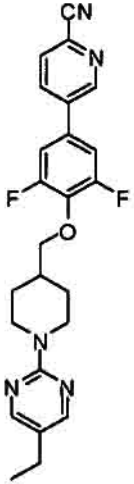
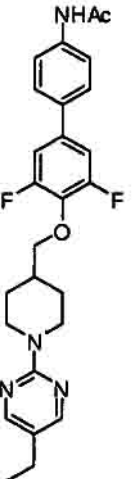
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A8		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,11 (s, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,99 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,85 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,39 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 1,29 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,68; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₄O: 435,2, encontrado: 435,2.</p>
A9		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,18 (s, 2H), 7,78 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,66; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₄O: 435,2, encontrado: 435,2.</p>
A10		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 2,4 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,37; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₇F₂N₄O: 449,2, encontrado: 449,2.</p>
A11		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,77 (m, 4H), 4,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,73 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,78; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈F₂N₃O₂: 440,2, encontrado: 440,2.</p>

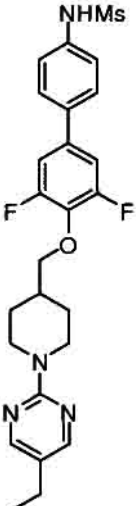
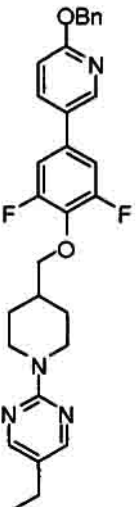
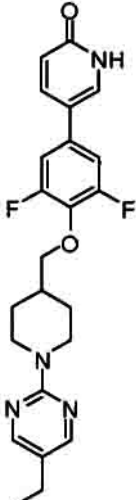
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A12		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 8,07 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,78 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,93 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,72; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈F₂N₃O₃S: 488,2, encontrado: 488,2.</p>
A13		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,47; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₇F₂N₄O: 449,2, encontrado: 449,3.</p>
A14		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,74 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,69 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,78; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈F₂N₃O₂: 440,2, encontrado: 440,3.</p>

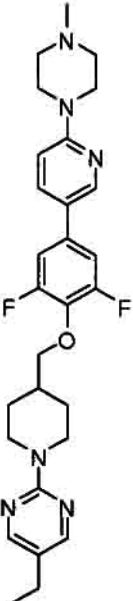
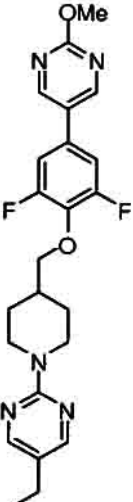
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A15		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,34 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,67 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 8H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₉H₃₇F₂N₆O₂: 539,3, encontrado: 538,8.</p>
A16		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,71 (s, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁F₂N₆O: 481,2, encontrado: 480,9.</p>

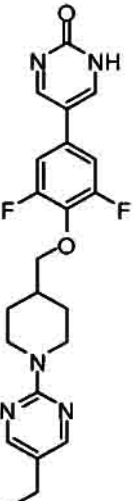
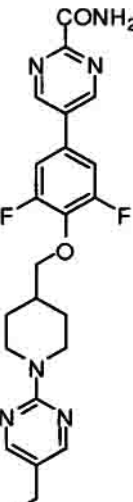

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A17		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,19 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,75 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₄F₂N₅O: 412,2, encontrado: 412,2.</p>
A18		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,23 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,38 (tt, <i>J</i> = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₆F₂N₃O: 410,2, encontrado: 409,9.</p>
A22		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,86 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,78 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,09 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,37 (dc, <i>J</i> = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -125,76; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₇F₂N₄O₃S: 489,2, encontrado: 489,2.</p>

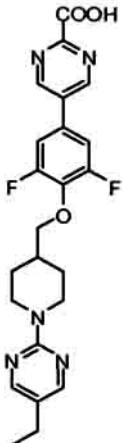
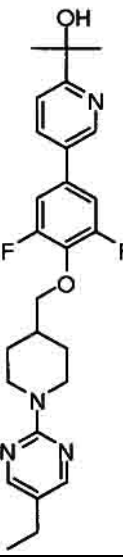
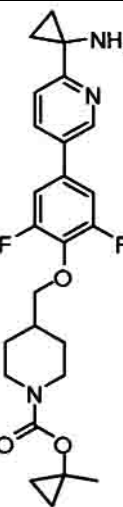
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A23		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,20 (s, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,80 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,39 (dc, <i>J</i> = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,15; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₆ClF₂N₄O: 459,2, encontrado: 459,2.</p>
A24		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,10 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,69 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,91 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,85 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,39 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,27 (dc, <i>J</i> = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -128,06; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₆F₂N₅O: 414,2, encontrado: 414,2.</p>
A25		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,79 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,24-3,97 (d a, 2H), 3,99 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,70 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,30-1,16 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -125,84; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₇F₂N₂O₅S: 481,2, encontrado: 481,1.</p>


Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A26		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9,15 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₅ O: 436,2, encontrado: 436,2.
A28		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 10,07 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,65 (s, 4H), 7,46 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₉ F ₂ N ₄ O ₂ : 467,2, encontrado: 467,3.

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A29		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,92 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₉F₂N₄O₃S: 503,2, encontrado: 503,3.</p>
A30		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,54 (dd, <i>J</i> = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₃₀H₃₁F₂N₄O₂: 517,2, encontrado: 517,3.</p>
A31		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 11,95 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,40 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,41 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₅F₂N₄O₂: 427,2, encontrado: 427,1.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A32		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,47 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₅F₂N₆O: 509,3, encontrado: 508,9.</p>
A33		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,97 (s, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₆F₂N₅O₂: 442,2, encontrado: 442,3.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A34		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 12,35 (s, 1H), 8,68 (sa, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,53 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₄F₂N₅O₂: 428,2, encontrado: 428,2.</p>
A35		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,30 (s, 2H), 8,26 (sa, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,84 (m, 3H), 4,66 (m, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₅F₂N₆O₂: 455,2, encontrado: 455,3.</p>
A36		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,02 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,67 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 4,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (m, 2H); EM calc. para [M+Na]⁺ C₂₂H₂₆F₂N₂NaO₃: 427,2, encontrado: 427,2.</p>

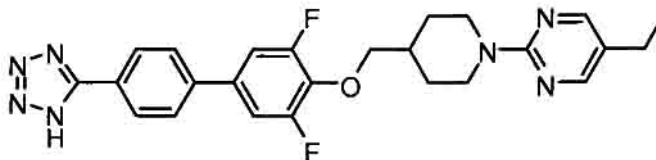
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A37		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,32 (s, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,84 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₄F₂N₅O₃: 456,2, encontrado: 456,1.</p>
A38		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,82 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁F₂N₄O₂: 469,2, encontrado: 469,2.</p>
A39		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,75 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₀F₂N₃O₃: 458,2, encontrado: 469,2.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
A40		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 8,76 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 5H), 1,15 (m, 4H), 0,76 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₇ H ₃₂ F ₂ N ₃ O ₄ : 500,2, encontrado: 500,2.

Ejemplo B1

2-(4-((3,5-Difluoro-4'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

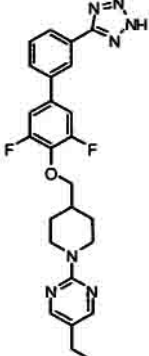
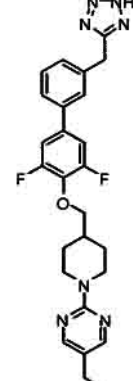
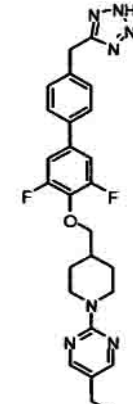
5

[0100]

- 10 **[0101]** Se carga un recipiente a presión con el **ejemplo A8** (73 mg, 0,17 mmol), óxido de dibutilestaño (7 mg, 15% en moles), azidotrimetilsilano (43 µl, 0,17 mmol) y tolueno seco (3 ml). Se sella el recipiente y se calienta a 110°C durante 24 h. Se deja enfriar la disolución a ta y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo B1**) en forma de un polvo blanquecino: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,28 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (td, *J* = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,47 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,89 (dd, *J* = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 1,29 (dc, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, DMSO-d₆) δ= -127,54; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₆F₂N₇O: 478,2, encontrado: 478,2.

- 20 **[0102]** Repitiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo B1** anterior, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I, como se identifican en la Tabla 2:

Tabla 2

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
B2		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,33 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, H), 8,23 (s, 2H), 8,06 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,0 Hz, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,24 (dc, <i>J</i> = 12,4, 3,6 Hz, 2H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, DMSO-d₆) δ= -127,49; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₆F₂N₇O: 478,2, encontrado: 478,2.</p>
B3		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,24 (s, 2H), 7,68 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,25 (dc, <i>J</i> = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, DMSO-d₆) δ= -127,79; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₈F₂N₇O: 492,2, encontrado: 492,2.</p>
B4		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,23 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (td, <i>J</i> = 12,4, 2,4 Hz, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,23 (dc, <i>J</i> = 12,4, 3,8 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, DMSO-d₆) δ= -127,83; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₈F₂N₇O: 492,2, encontrado: 492,3.</p>

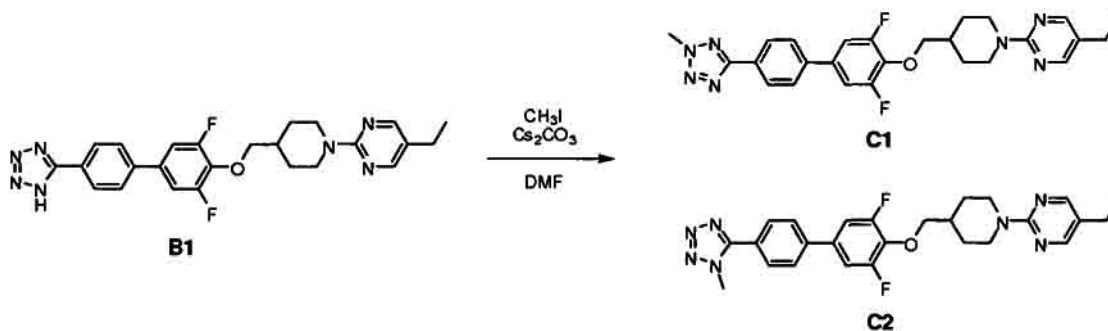
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
B5		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9,16 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,79 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₄ H ₂₅ F ₂ N ₈ O: 479,2, encontrado: 479,3.

Ejemplos C1 y C2

2-(4-((3,5-Difluoro-4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

5

2-(4-((3,5-Difluoro-4'-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

[0103]

10

[0104] Se añade Cs₂CO₃ (40 mg, 0,12 mmol) a una disolución del **ejemplo B1** (20 mg, 0,04 mmol) y yoduro de metilo (10 µl, 0,16 mmol) en DMF (3 ml). Se calienta la suspensión resultante a 80°C durante 1 h, se enfría a ta y se diluye con H₂O (20 ml). Se extrae la mezcla con AcOEt (2x20 ml) y se lavan los productos orgánicos combinados con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona los compuestos del título (**ejemplo C1**) y (**ejemplo C2**) en forma de sólidos blancos.

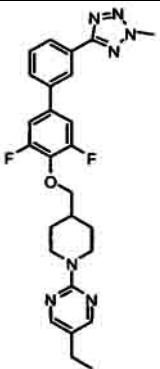
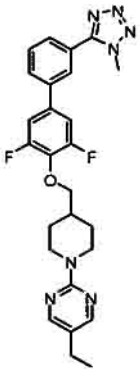
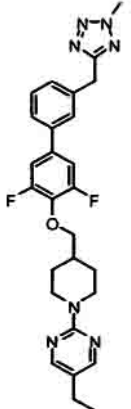
[0105] **C1**: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,35 (s, 3H), 3,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86 (td, *J* = 13,2, 2,0 Hz, 2H), 2,39 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,46; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₈F₂N₇O: 492,2, encontrado: 492,3.


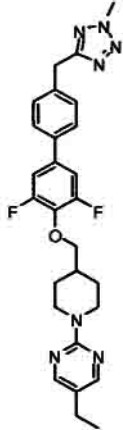
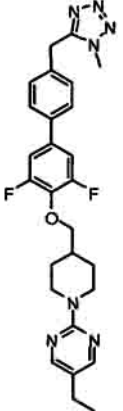
[0106] **C2**: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,11 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86 (td, *J* = 13,2, 2,0 Hz, 2H),

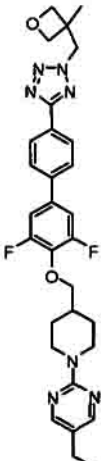
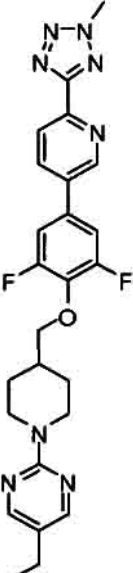
2,39 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) $\delta = -126,93$; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₂₈F₂N₇O: 492,2, encontrado: 492,2.

[0107] Al repetir los procedimientos descritos en los **ejemplos C1-C2** anteriores, usando materiales de partida 5 apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I como se identifican en la Tabla 3:

Tabla 3

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
C3		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) $\delta = 8,30$ (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,13 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,43 (s, 3H), 4,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,98 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,37 (dc, $J = 12,4, 3,4$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₇ O: 492,2, encontrado: 492,2.
C4		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92 (td, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,36 (dc, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₇ O: 492,2, encontrado: 492,2.
C5		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,76 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92 (td, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,35 (dc, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₇ O: 506,2, encontrado: 506,3.

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
C6		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₀F₂N₇O: 506,2, encontrado: 506,3.</p>
C7		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₀F₂N₇O: 506,2, encontrado: 506,3.</p>
C8		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,0 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₀F₂N₇O: 506,2, encontrado: 506,3.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
C9		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,80 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1 H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₃₀H₃₄F₂N₇O₂: 562,3, encontrado: 562,3.</p>
C10		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ= 9,12 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,06 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₇F₂N₈O: 493,2, encontrado: 493,2.</p>

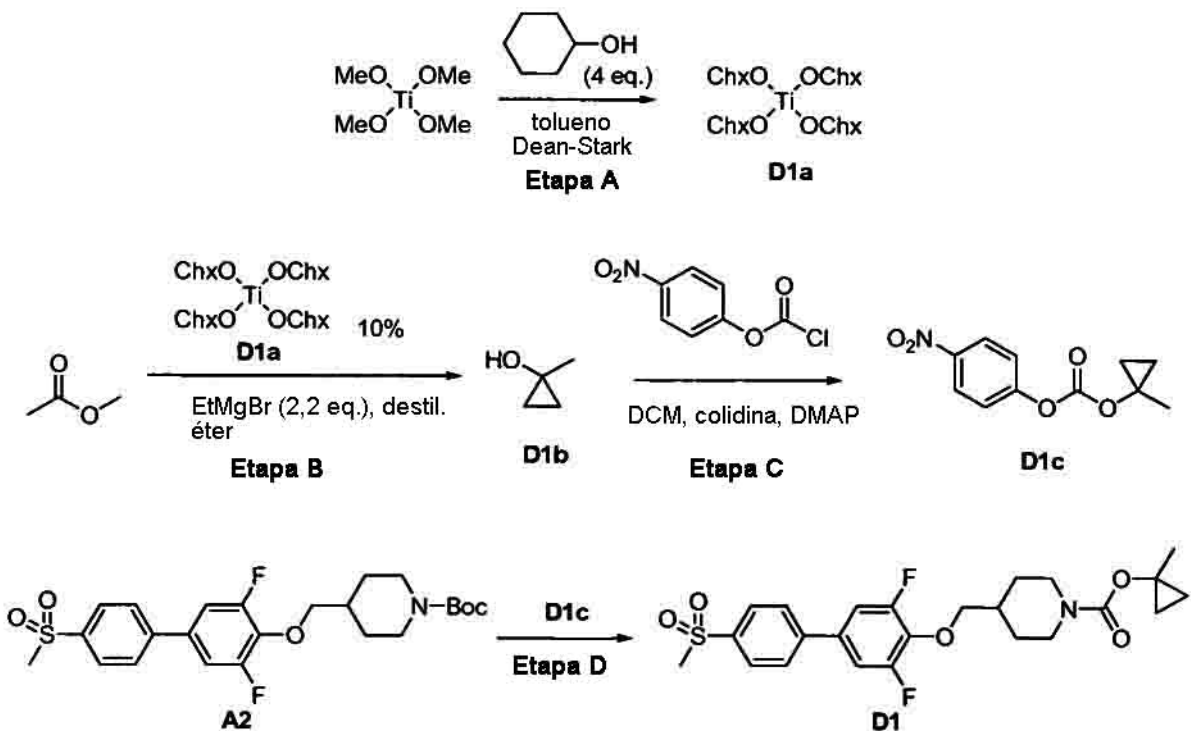
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
C11		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 9,20 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₈ O: 493,2, encontrado: 493,2.

Ejemplo D1

4-((3,5-Difluoro-4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

5

[0108]



10 [0109]

Etapa A: Se carga un matraz de 25 ml con Ti(OMe)₄ (3,25 g, 18,9 mmol), ciclohexanol (7,57 g, 75,6 ml)

y tolueno (15 ml). Se calienta el sistema a 140°C con una trampa de Dean-Stark hasta que no se genera más MeOH y se retira entonces el tolueno, proporcionando el catalizador de ciclohexiloxitanio **D1a**. Se repite este ciclo dos veces y se usa el resto sin purificación adicional.

5 **[0110] Etapa B:** Se trata un matraz de 2 l con éter (500 ml), todo el catalizador **D1a** anterior y acetato de metilo (14 g, 0,189 mol). Se añade a esta disolución una disolución de bromuro de etilmagnesio 3 M en dietiléter (139 ml, 0,416 mol) durante el transcurso de 1,5 h. Se mantiene la temperatura constante suspendiendo el matraz en un baño de agua. Después de completar la adición, se agita la mezcla de reacción durante 15 min adicionales y se inactiva entonces en una disolución enfriada con hielo de H₂SO₄ al 10% en agua (1,6 l). Se separa la fase
10 orgánica y se extrae la fase acuosa con éter (2 x 250 ml). Se extraen los productos orgánicos combinados con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secan sobre MgSO₄ y se filtran. Se retira el éter sin vacío a 65°C y se destila el residuo a través de un aparato de destilación de vía corta. El 1-metilciclopropanol **D1b** hierve aproximadamente a 100°C. Una vez se recoge la fracción de producto (5,0 g), se examina por RMN y la pureza aproximada es de un 50%, siendo el resto del material tolueno, éter y metileticetona. Este material se usa en la
15 siguiente etapa sin purificación adicional.

[0111] Etapa C: Se trata una disolución enfriada con hielo de cloroformato de 4-nitrofenilo (6,99 g, 34 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) con toda la disolución de **D1b** de la etapa anterior junto con DMAP (424 mg, 3,47 mmol) en 2,4,6-colidina (25 ml) y se agita en un baño de hielo/agua durante 30 min. Se retira el baño de hielo y se deja agitar la
20 mezcla de reacción durante una noche. Se trata entonces la mezcla de reacción con HCl 1 M (150 ml). Se aíslan los productos orgánicos y se extraen una vez con HCl 1 M (100 ml) y una vez con NaCl acuoso saturado (20 ml). Se secan los productos orgánicos sobre MgSO₄, se filtran, se concentran y se purifican por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando carbonato de 1-metilciclopropil-4-nitrofenilo **D1c** en forma de un aceite que solidifica después de reposo prolongado: RMN-¹H (CDCl₃) δ= 8,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 1,66 (s, 3H),
25 1,07 (m, 2H), 0,76 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₁₁H₁₂NO₅: 238,1, encontrado: 237,8.

[0112] Etapa D: Se disuelve el **ejemplo A2** (61 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml), se enfría a 0°C y se trata con ácido trifluoroacético (0,3 ml). Se agita entonces la mezcla a ta durante 2 h. Se retira el disolvente y se evapora el residuo junto con tolueno una vez. Se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ (3 ml), se trata con NEt₃ (0,3 ml) e **intermedio**
30 **D1c** (30 mg, 0,13 mmol) y se agita a ta durante una noche. Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂, se lava con NaOH 1 N (3x), HCl 1 M (1x) y salmuera (1x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona el compuesto del título (**ejemplo D1**) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN) δ= 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H),
35 4,11-3,94 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,86-2,68 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,29-1,19 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CD₃CN) δ= -128,76; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₈F₂NO₅S: 480,1, encontrado: 480,1.

Ejemplos E1-E3

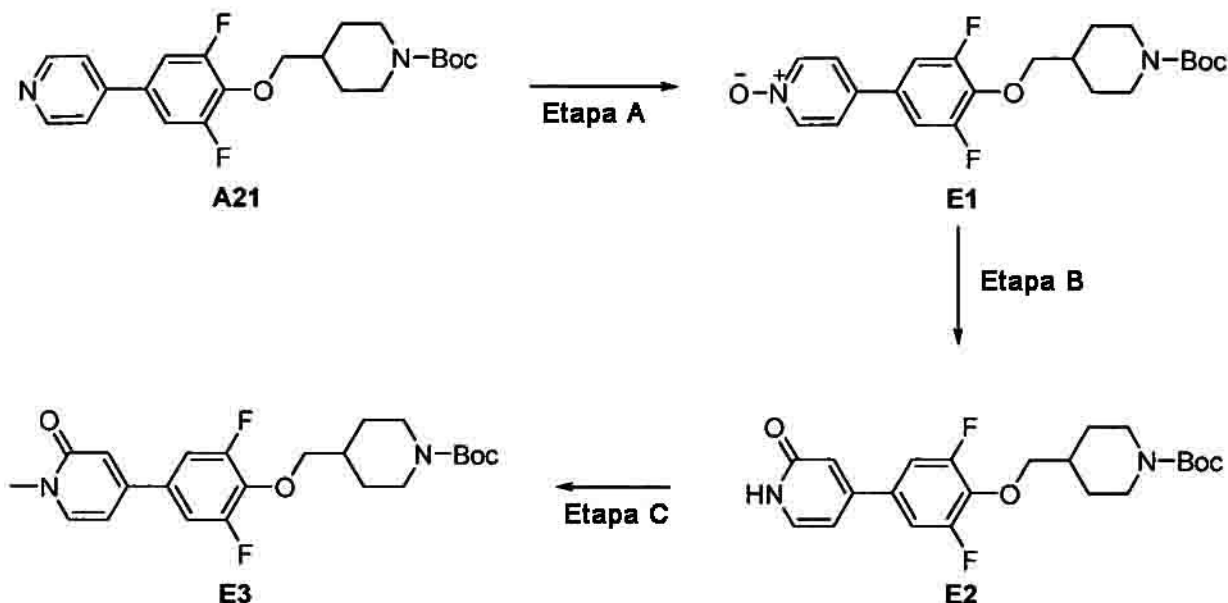
40 1-Óxido de 4-(4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridina

4-((2,6-Difluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

4-((2,6-Difluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45

[0113]



[0114] Etapa A: Se añade una disolución de mCPBA (al 77%, 350 mg, 1,56 mmol) en AcOEt (1 ml) a una disolución del **ejemplo A21** (162 mg, 0,4 mmol) en AcOEt (2 ml) y se agita a ta durante una noche. Se añade AcOEt (20 ml) y se lava con NaHCO₃ ac. (2 x 20 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona el **ejemplo E1** en forma de un sólido blanquecino: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,27 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₇F₂N₂O₄: 421,2, encontrado: 421,2.

10

[0115] Etapa B: Se calienta una disolución del **ejemplo E1** (66 mg, 0,16 mmol) en Ac₂O (2 ml) a 130°C durante 20 h. Se concentra entonces la mezcla de reacción, se disuelve en MeOH (4 ml) y Na₂CO₃ 2 M (2 ml) y se agita a ta durante una noche. Se retira el disolvente a vacío y se añade H₂O (20 ml). Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt (3 x 10 ml), se lava con H₂O (10 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona el **ejemplo E2** en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 7,59 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,8, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₇F₂N₂O₄: 421,2, encontrado: 421,2.

15

[0116] Etapa C: Se añaden Cs₂CO₃ (49 mg, 0,15 mmol) y MeI (20 μl, 0,15 mmol) a una disolución del **ejemplo E2** (21 mg, 0,05 mmol) en DMF anhidra (0,2 ml). Se calienta la mezcla en un vial sellado a 65°C durante una noche y se purifica entonces en una HPLC en fase inversa (gradiente de H₂O/MeCN), proporcionando el compuesto del título del **ejemplo E3** en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 7,78 (d, J = 7,2, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₉F₂N₂O₄: 435,2, encontrado: 434,9.

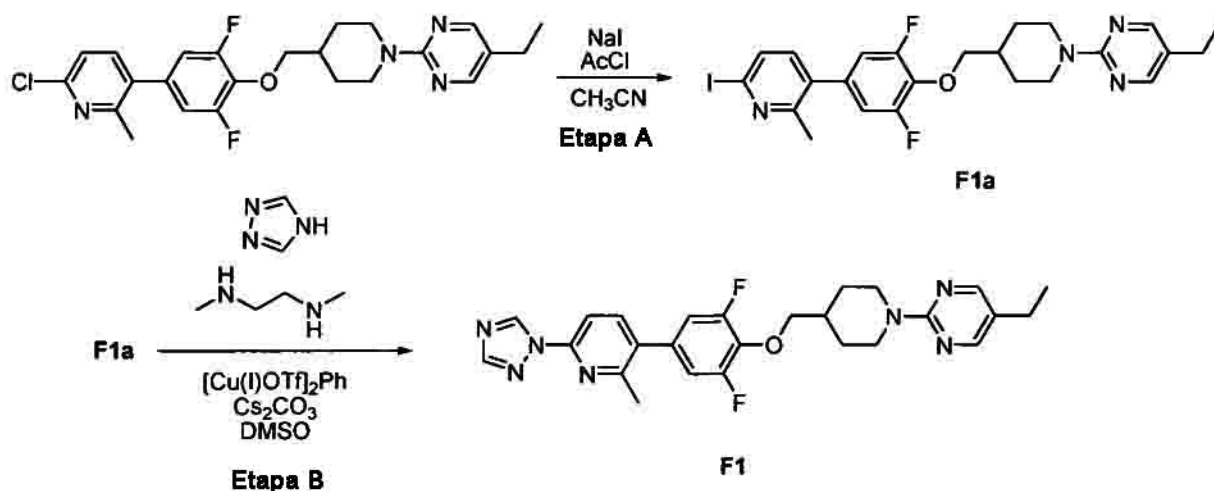
20

25

Ejemplo F1

30 2-(4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

[0117]



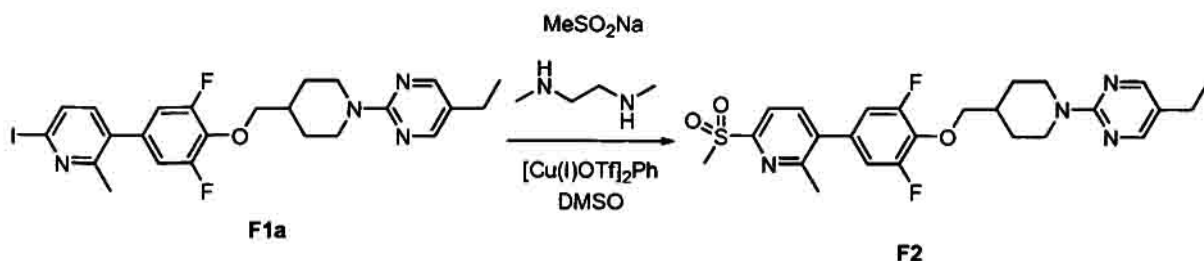
[0118] Etapa A: Se suspenden en un vial de 4 ml el **ejemplo A23** (108 mg, 0,23 mmol) y yoduro de sodio (110 mg, 0,73 mmol) en CH_3CN seco (2 ml). Se añade cloruro de acetilo (35 μl , 0,49 mmol), se sella el vial, se calienta la mezcla a 80°C durante 24 h y entonces se deja enfriar a ta. Se diluye la suspensión con una disolución acuosa de K_2CO_3 al 10% y NaHSO_3 al 5% y se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . Se secan los productos orgánicos (MgSO_4) y se concentran a vacío, proporcionando la 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-yodo-2-metilpiridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina **F1a** bruta, que se usa sin purificación adicional: EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}$: 551,1, encontrado: 551,2.

[0119] Etapa B: Se disuelven **intermedio F1a** bruto (40 mg, aprox. 0,05 mmol), $[\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}]_2\text{Ph}$ (2,6 mg, 0,005 mmol), 1H-1,2,4-triazol (8 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (45 mg, 0,14 mmol) en DMSO seco (1 ml). Se añade dimetiletilendiamina (1 μl , 0,013 mmol) y se calienta la disolución a 120°C durante 5 h. Después de enfriar a ta, se diluye la mezcla con H_2O (30 ml) y se extrae dos veces con AcOEt . Se secan los productos orgánicos (MgSO_4), se concentran a vacío y se purifican por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt /hexanos), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F1**) en forma de un sólido blanco: RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,21 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,98 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,37 (dc, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN^{-19}F (376,5 MHz, CDCl_3) δ = -127,22; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$: 492,2, encontrado: 492,2.

Ejemplo F2

2-(4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

[0120]



[0121] Se trata el **intermedio F1a** bruto (40 mg, aprox. 0,05 mmol) como se describe para el **ejemplo F1**, usando metanosulfonato de sodio en lugar de 1H-1,2,4-triazol y omitiendo la adición de carbonato de cesio, proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F2**) en forma de un sólido blanco: RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,17 (s, 2H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,07

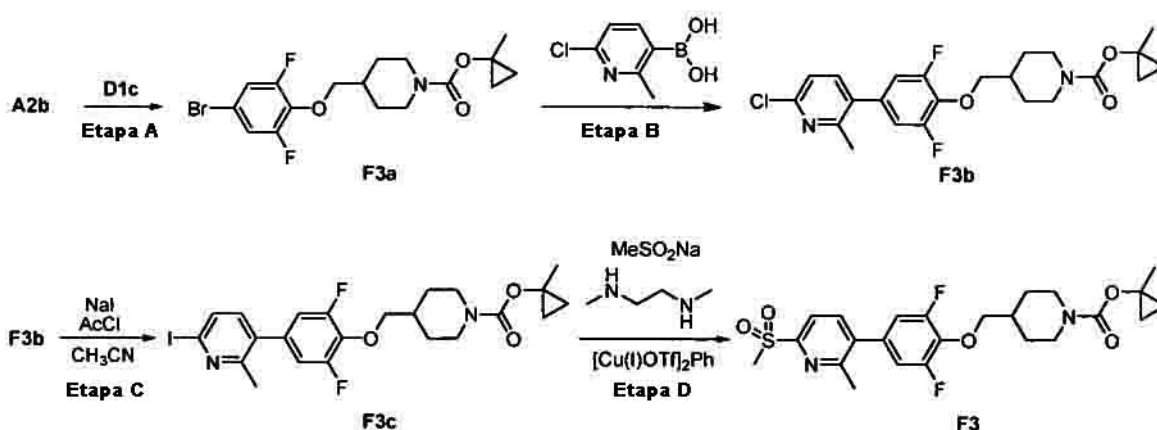
(d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (td, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,37 (dc, $J = 12,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -126,57$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 503,2, encontrado: 503,3.

5 Ejemplo F3

4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

[0122]

10



[0123] **Etapa A:** Se enfría a 0°C una disolución del **intermedio A2b** en CH_2Cl_2 (100 ml), se trata con TFA (10 ml) y se agita a ta durante 2 h. Se evapora el disolvente y se evapora conjuntamente con tolueno una vez. Se disuelve el producto bruto en CH_2Cl_2 (100 ml), se trata con NEt_3 (10 ml, 72 mmol) y carbonato **D1c** (5,88 g, 24,8 mmol). Se agita la mezcla a ta durante una noche y se lava entonces con NaOH 1 M (3x), HCl 1M (1x) y salmuera (1x). Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a vacío, proporcionando 4-((4-bromo-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo **F3a** en forma de un aceite naranja claro. EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{NO}_3$: 404,1, encontrado: 404,0. Se usa el producto sin purificación.

20

[0124] **Etapa B:** En un vial de microondas, se trata una mezcla del **intermedio F3a** (815 mg, 2,0 mmol), ácido 6-cloro-2-metilpiridin-3-ilborónico (375 mg, 2,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (105 mg, 0,14 mmol) en dioxano seco (16 ml) con Cs_2CO_3 1 M (2,4 ml, 2,4 mmol). Se sella el vial y se somete a irradiación con microondas (120°C, 20 min) en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 4-((4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **F3b** en forma de un sólido blanco: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,46$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,30-4,05 (d a, 2H), 4,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 12,8, 1,2$ Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,38-1,25 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 2H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -127,27$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 451,1, encontrado: 451,2.

30

[0125] **Etapa C:** En un vial de 20 ml, se suspenden **intermedio F3b** (451 mg, 1,0 mmol) y yoduro de sodio (902 mg, 6,0 mmol) en MeCN seco (5 ml). Se añade cloruro de acetilo (213 μl , 3,0 mmol), se sella el vial, se calienta la mezcla a 80°C durante 16 h y se deja enfriar entonces a ta. Se diluye la suspensión con una disolución acuosa de K_2CO_3 al 10% y NaHSO_3 al 5% y se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . Se secan los productos orgánicos (MgSO_4) y se concentran a vacío, proporcionando 4-((2,6-difluoro-4-(6-yodo-2-metilpiridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo **F3c**, que se usa sin purificación adicional: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,63$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,30-4,05 (d a, 2H), 4,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 2H); RMN- ^{19}F (376,5 MHz, CDCl_3) $\delta = -127,23$; EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$: 543,1, encontrado: 543,2.

40

[0126] **Etapa D:** Se disuelven el **intermedio F3c** bruto (198 mg, aprox. 0,36 mmol), $[\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}]_2\text{Ph}$ (13,1 mg, 0,026 mmol) y metanosulfonato de sodio (62 mg, 0,61 mmol) en DMSO seco (5 ml). Se añade dimetiletilendiamina (7

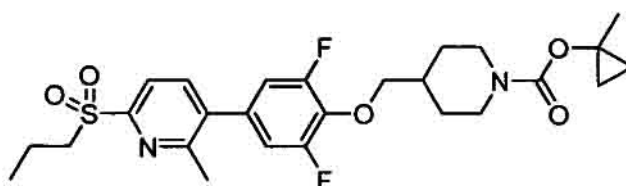
μl, 0,064 mmol) y se calienta la disolución a 120°C durante 5 h. Después de enfriar a ta, se diluye la mezcla con H₂O (30 ml) y se extrae dos veces con AcOEt. Se secan los productos orgánicos (MgSO₄), se concentran a vacío y se purifican por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F3**) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30-4,05 (d a, 2H), 4,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,38-1,25 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,64; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₉F₂N₂O₅S: 495,2, encontrado: 495,1.

Ejemplo F4

10

4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(propilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

[0127]



15

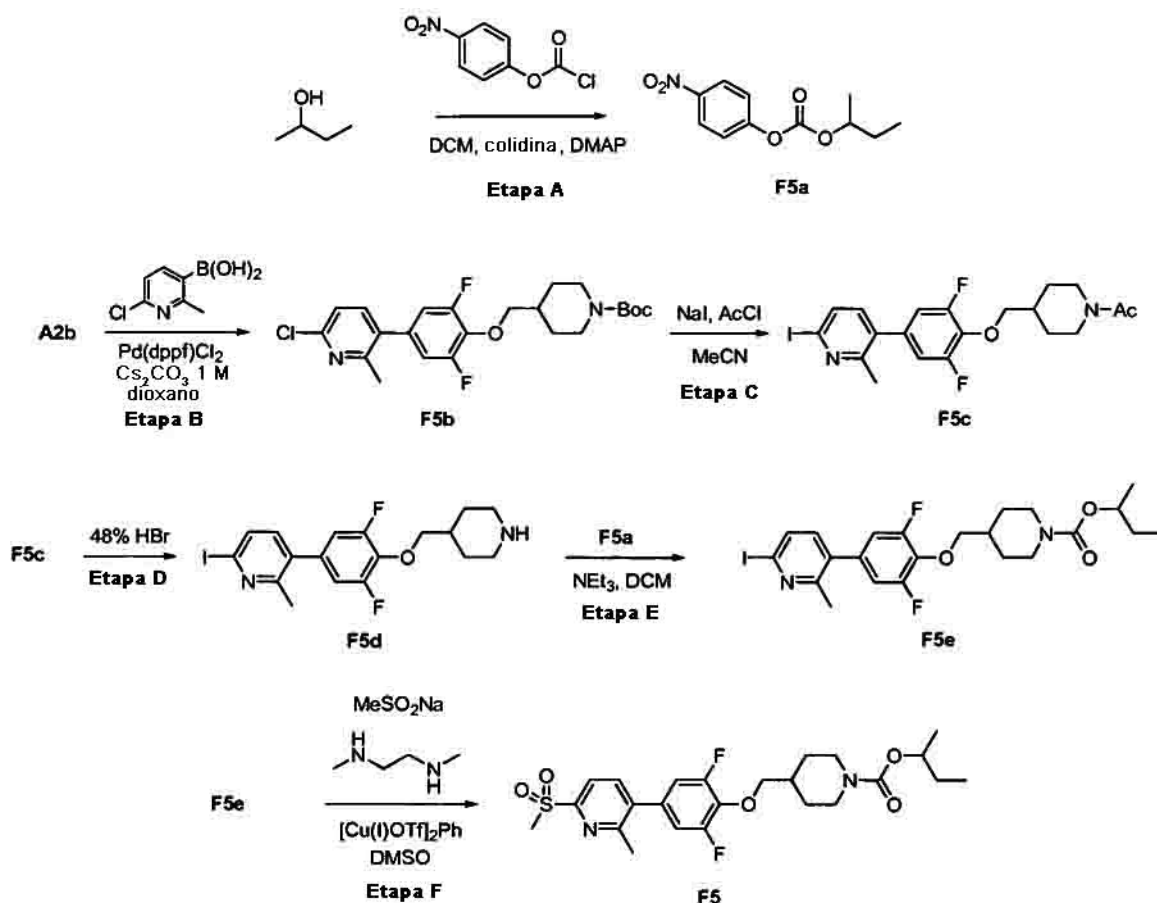
[0128] Se trata el intermedio **F3c** (100 mg, aprox. 0,18 mmol) como se describe para el **ejemplo F3, etapa D**, usando propano-1-sulfonato de sodio en lugar de metanosulfonato de sodio, proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F4**) en forma de un aceite transparente: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,30-4,15 (d a, 2H), 4,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,64-0,61 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,69; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₃F₂N₂O₅S: 523,2, encontrado: 523,2.

25 Ejemplo F5

4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de sec-butilo

[0129]

30



5 **[0130] Etapa A:** Se añaden cloroformato de 4-nitrofenilo (3,2 g, 16,2 mmol), 2,4,6-colidina (2,14 ml, 16,2 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP a una disolución de alcohol isoamílico (1,0 g, 13,5 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Después de agitar durante 2 h, se añade HCl 1 N, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se lavan las fases orgánicas combinadas con HCl 1 N, salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación por cromatografía ultrarrápida (120 g de SiO₂, gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona carbonato de sec-butil-4-nitrofenilo **F5a** en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,85 (sextete, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM calc. para [M+Na]⁺ C₁₁H₁₃NaNO₅: 262,1, encontrado: 262,2.

15 **[0131] Etapa B:** En un vial de microondas, se trata una mezcla del **intermedio A2b** (3,59 g, 8,85 mmol), ácido 6-cloro-2-metilpiridin-3-ilborónico (1,67 g, 974 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (505 mg, 0,619 mmol) en dioxano seco (30 ml) con Cs₂CO₃ 1 M (10,6 ml, 10,62 mmol). Se sella el vial y se somete a irradiación por microondas (120°C, 20 min) en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentran a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 4-((4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,6-difluorofenoxy)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **F5b** en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 2H), 4,16 (s a, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₈ClF₂N₂O₃: 453,2, encontrado: 453,2.

25 **[0132] Etapa C:** Se añaden NaI (1,6 g, 10,72 mmol) y cloruro de acetilo (381 μl, 5,37 mmol) a una disolución del **intermedio F5b** (804 mg, 1,79 mmol) en MeCN (30 ml). Después de agitar a 80°C durante 16 h, se inactiva la reacción con K₂CO₃ acuoso al 10% y NaHSO₃ acuoso al 10%. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 1-(4-((2,6-difluoro-4-(6-yodo-2-metilpiridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)etanona **F5c** en forma de un sólido amarillo; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₀H₂₂F₂N₂O₂: 487,1,

encontrado: 487,2.

[0133] Etapa D: Se calienta a reflujo durante 5 h una disolución del **intermedio F5c** (450 mg, 0,926 mmol) en HBr acuoso al 48% (20 ml) durante 5 h. Se enfría la disolución y se extrae la fase acuosa con AcOEt, retirando cualquier impureza orgánica. Se añade entonces NaOH 6 M hasta pH básico y se extrae el producto con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporciona 3-(3,5-difluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)-6-yodo-2-metilpiridina **F5d** en forma de un aceite amarillo pálido que solidifica con el tiempo; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 5H), 1,38-1,28 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₁₈H₂₀F₂N₂O: 445,1, encontrado: 445,2.

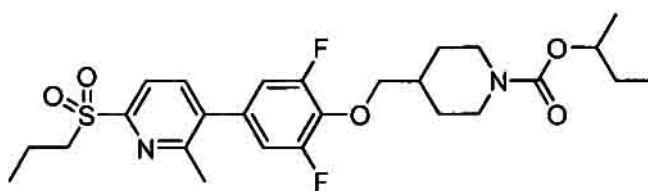
[0134] Etapa E: Se añaden carbamato **F5a** (40 mg, 0,169) y NEt₃ (31 µl, 0,226) a una disolución del **intermedio F5d** (50 mg, 0,113 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitar durante 48 h, se evapora el disolvente y se purifica el residuo restante por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO₂, gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando 4-((2,6-difluoro-4-(6-yodo-2-metilpiridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *sec*-butilo **F5e** en forma de un aceite transparente: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,22 (s a, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,911 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₈F₂N₂O₃: 545,1, encontrado: 545,2.

[0135] Etapa F: Se disuelven el **intermedio F5e** (24 mg, aprox. 0,044 mmol), [Cu(I)OTf]₂Ph (2,0 mg, 0,0031 mmol) y metanosulfinato de sodio (9 mg, 0,88 mmol) en DMSO seco (2 ml). Se añade dimetiletilendiamina (1 µl, 0,017 mmol) y se calienta la disolución a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a 23°C, se diluye la mezcla con agua y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan los productos orgánicos con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄, se concentran a vacío y se purifican por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F5**) en forma de un aceite transparente: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,22 (s a, 2H), 4,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,911 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,63; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₃₁F₂N₂O₅S: 497,2, encontrado: 497,2.

Ejemplo F6

4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(propilsulfonyl)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *sec*-butilo

[0136]

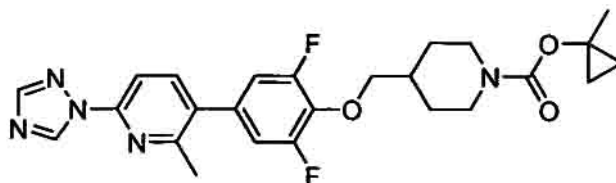


[0137] Se trata el **intermedio F5e** (40 mg, aprox. 0,05 mmol) como se describe para el **ejemplo F5, etapa F**, usando propano1-sulfinato de sodio en lugar de metanosulfinato de sodio, proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F6**) en forma de un aceite transparente: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,22 (s a, 2H), 4,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,911 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -126,68; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₅F₂N₂O₅S: 525,2, encontrado: 525,2.

Ejemplo F7

4-((2,6-Difluoro-4-(2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

[0138]



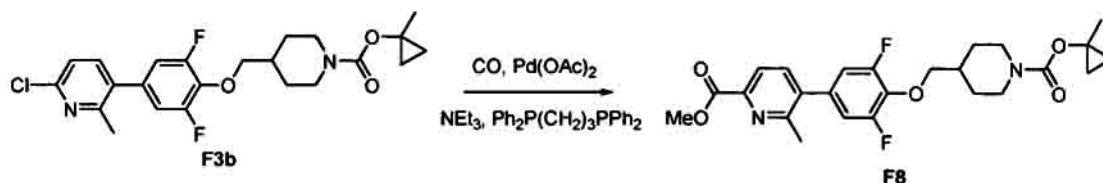
[0139] Se trata el **intermedio F3c** (198 mg, aprox. 0,36 mmol) como se describe para el **ejemplo F1, etapa B**, proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F7**): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 9,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,30-4,00 (d a, 2H), 4,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35-1,24 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,30; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₈F₂N₅O₃: 484,2, encontrado: 484,2.

10 Ejemplo F8

5-(3,5-Difluoro-4-((1-((1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-6-metilpicolinato de metilo

[0140]

15

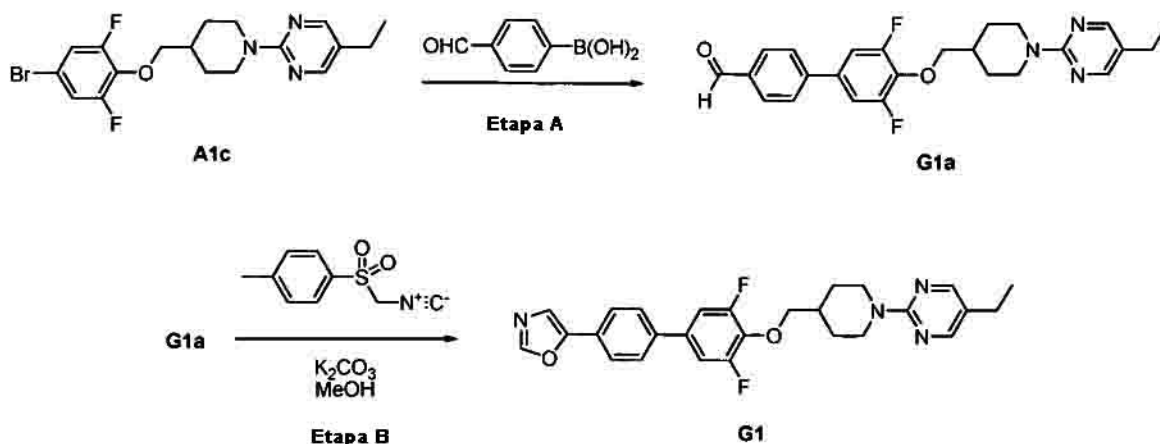


[0141] Se desgasifica con argón una disolución del **intermedio F3b** (274 mg, 0,61 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,13 mmol) y Ph₂P(CH₂)₃PPh₂ (55 mg, 0,13 mmol) en DMA/MeOH (1:1, 10 ml). Se burbujea entonces CO a través de la disolución durante 15 min, se sella el matraz y se calienta a 80°C durante una noche. Se filtra entonces la mezcla a través de Celite, se lava con MeOH y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo F8**) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,36-4,05 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,40-1,27 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,14; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₉F₂N₂O₅: 475,2, encontrado: 475,2.

Ejemplo G1

30 5-(4'-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)oxazol

[0142]



[0143] Etapa A: Se hace reaccionar el **intermedio A1c** (412 mg, 1,0 mmol) con ácido 4-formilfenilborónico (165 mg, 1,1 mmol) según el mismo procedimiento descrito para la preparación del **ejemplo A3**, proporcionando 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-carbaldehído **G1a** en forma de un polvo blanquecino: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 10,06 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,00; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₆F₂N₃O₂: 438,2, encontrado: 438,2.

5

[0144] Etapa B: En un vial a presión, se suspenden el **intermedio G1a** (55 mg, 0,13 mmol), p-toluenosulfonilmetilisocianuro (25 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (50 mg, 0,36 mmol) en metanol seco (1,5 ml). Se sella el vial y se calienta la suspensión a 80°C durante 16 h, se enfría entonces a ta y se concentra a vacío. Se incorpora el residuo a H₂O (50 ml) y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Se secan los productos orgánicos combinados (MgSO₄), se concentran y se purifican por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo G1**) en forma de un sólido blanquecino: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,46; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₂₇F₂N₄O₂: 477,2, encontrado: 477,2.

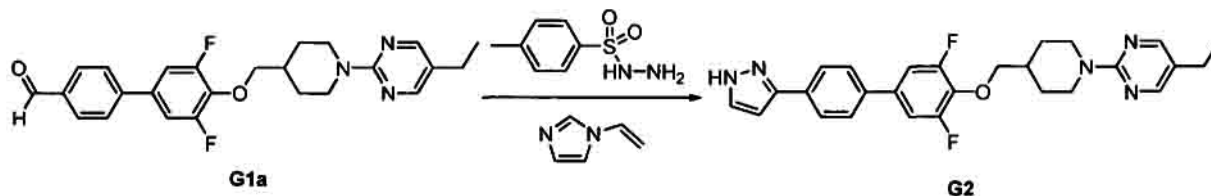
10

Ejemplo G2

2-(4-((3,5-Difluoro-4'-(1H-pirazol-3-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina

15

[0145]



[0146] Se disuelven el **intermedio G1a** (55 mg, 0,13 mmol) y tosilhidrazina (25 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) y se agitan a ta durante 3 h. Se añade NaOH 5 N (30 µl, 0,15 mmol) y se agita la mezcla durante 30 min adicionales a ta. Se añade vinilimidazol (60 µl, 0,66 mmol) y se calienta la mezcla a 50°C durante 16 h, se enfría entonces a ta y se concentra a vacío. Se incorpora el residuo a CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo G2**) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 10,3 (s a, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,36 (dc, J = 12,8, 4,0

30

35

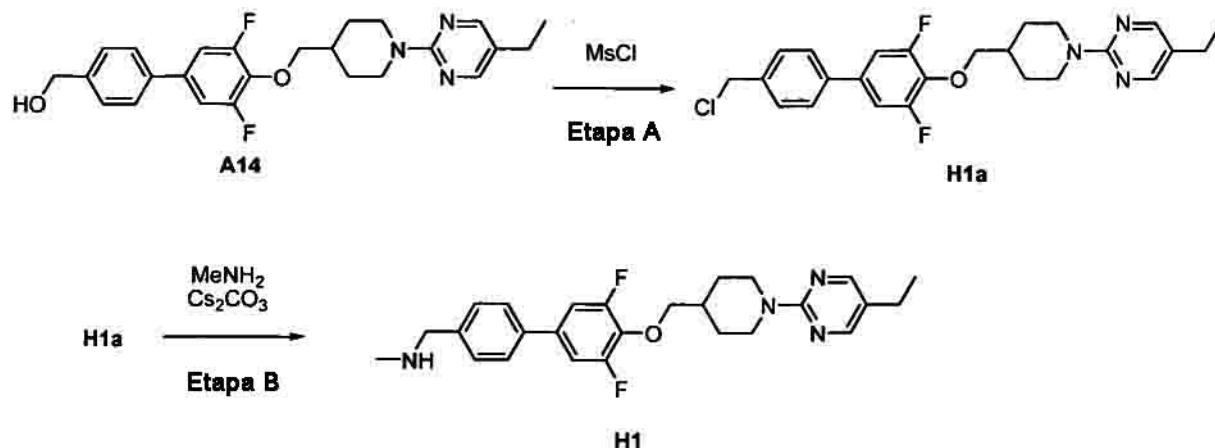
Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) $\delta = -127,74$; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₂₈F₂N₅O: 476,2, encontrado: 476,2.

Ejemplo H1

5

1-(4'-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)-N-metilmetanamina

[0147]



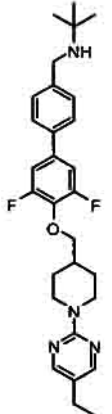
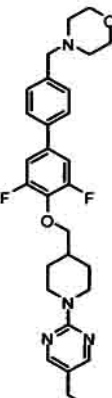
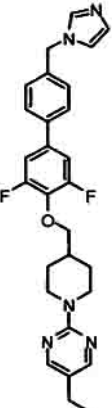
10

[0148] **Etapa A:** Se disuelve el **ejemplo A14** (153 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) y se trata con NEt₃ (0,5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,5 mmol). Se agita la mezcla a ta durante una noche. Se lava la mezcla con H₂O (40 ml) y salmuera (10 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío, proporcionando 2-(4'-((4'-
15 (clorometil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina **H1a** bruta en forma de un sólido blanquecino, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93 (td, $J = 12,8, 2, 4$ Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,35 (dc, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) $\delta = -127,60$; EM calc. para [M+H]⁺
20 C₁₅H₂₇ClF₂N₃O: 458,2, encontrado: 458,2.

[0149] **Etapa B:** En un vial a presión, se suspenden **intermedio H1a** (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de metilamina (6 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,3 mmol) en CH₃CN seco (3 ml). Se sella el vial y se calienta la mezcla a 80°C durante 5 h, se enfría a ta y se filtra. Se incorpora el residuo a CH₂Cl₂, se filtra a través de
25 un filtro de jeringuilla de 0,2 μ m y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), proporcionando el compuesto del título (**ejemplo H1**) en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,17$ (s, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,92 (td, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,35 (dc, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) $\delta = -$
30 127,86; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁F₂N₄O: 453,2, encontrado: 453,3.

[0150] Al repetir el procedimiento descrito en el **ejemplo H1** anterior, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en la Tabla 4:

Tabla 4

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
H2		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 24 Hz, 2H), 2,46 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,95; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₉H₃₇F₂N₄O: 495,3, encontrado: 495,4.</p>
H3		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (dd, <i>J</i> = 5,6, 4,4 Hz, 4H), 5,53 (s, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (m, 6H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,87; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₉H₃₅F₂N₄O₂: 509,3, encontrado: 509,3.</p>
H4		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,50; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₀F₂N₅O: 490,2, encontrado: 490,3.</p>

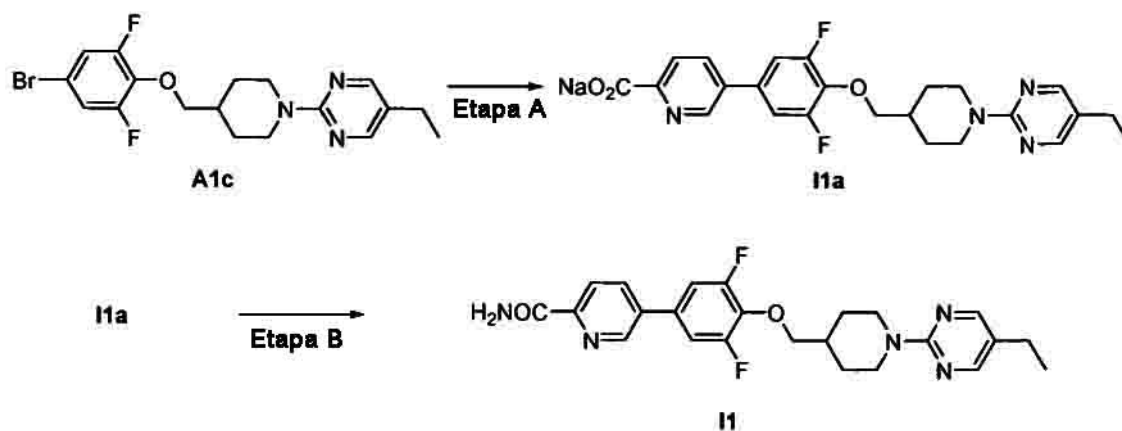
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
H5		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ= 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,76 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN- ¹⁹ F (376,5 MHz, CDCl ₃) δ= -127,43; EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₇ O: 492,2, encontrado: 492,3.
H6		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ= 8,55 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN- ¹⁹ F (376,5 MHz, CDCl ₃) δ= -127,24; EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₇ O: 492,2, encontrado: 492,3.

Ejemplo 11

5-(4-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolinamida

5

[0151]



10 [0152] **Etapa A:** Se carga un vial del proceso Smith con el **intermedio A1c** (206 mg, 0,5 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (158 mg, 0,6 mmol), dicloro-[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (18 mg, 5% en moles) y dioxano seco (2,5 ml). Se añade a esta disolución Cs_2CO_3 acuoso 1 M (1,7 ml, 1,7 mmol) y se somete la mezcla bifásica a irradiación por microondas (130°C, 30 min). Se añade salmuera (30 ml), se filtra el precipitado, se lava con H_2O (2 x 1 ml), Et_2O (3 x 10 ml) y se seca a vacío, proporcionando la sal del sodio del ácido 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolínico **11a** en forma de un sólido marrón. Se usa el compuesto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 455,2, encontrado: 455,2.

[0153] Etapa B: Se enfría a 0°C una disolución del **intermedio 11a** (71 mg, 0,12 mmol) en THF (10 ml). Se añade cloruro de oxalilo (0,30 ml, 3,4 mmol) seguido de 1 gota de DMF (25 μl). Se agita la disolución resultante a ta durante 1,5 h y se evapora entonces junto con THF (2 x 10 ml). Se disuelve el residuo en THF (3 ml) y se trata con una disolución acuosa de hidróxido de amonio (al 28%, 1,5 ml). Se agita la mezcla de reacción a ta durante 1 h. Se añade H_2O (20 ml) y se extrae el producto con AcOEt (3 x 10 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O (10 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona el **ejemplo 11** en forma de un sólido blanquecino: RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,97 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,16 (sa, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 4,66 (m, 2H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 454,2, encontrado: 454,2.

[0154] Al repetir el procedimiento descrito en el **ejemplo 11** anterior, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en la Tabla 5:

Tabla 5

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
12		RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,97 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,82 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,07 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,42 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 468,2, encontrado: 468,2.

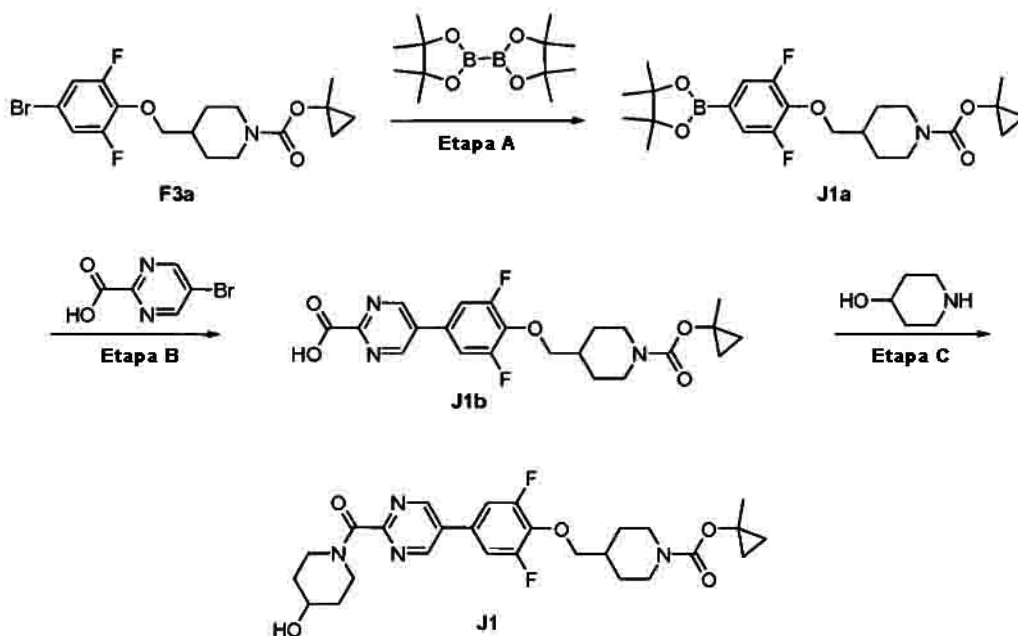
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
I3		RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 8,94 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,42 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); EM calc. para [M+H] ⁺ C ₂₆ H ₃₀ F ₂ N ₅ O ₂ : 482,2, encontrado: 482,2.

Ejemplo J1

4-((2,6-Difluoro-4-(2-(piperazin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo

5

[0155]




10


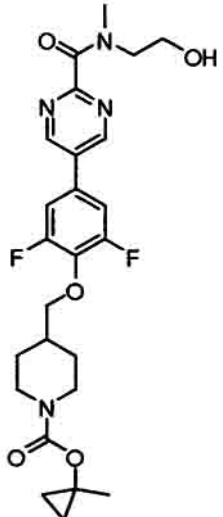
[0156] Etapa A: Se obtiene el éster borónico **J1a** a partir del **intermedio F3a** usando el procedimiento descrito en la **etapa D, ejemplo A1** en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,27 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₃₃BF₂NO₅: 452,2, encontrado: 452,3.

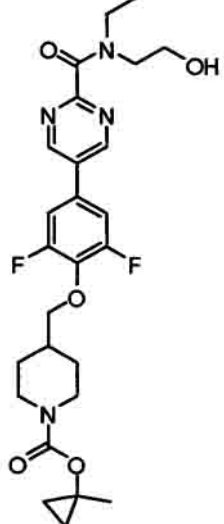
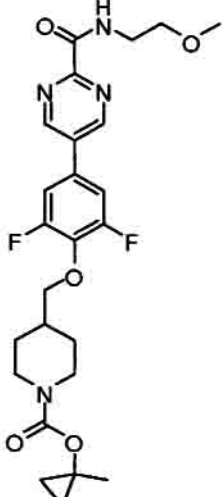
15

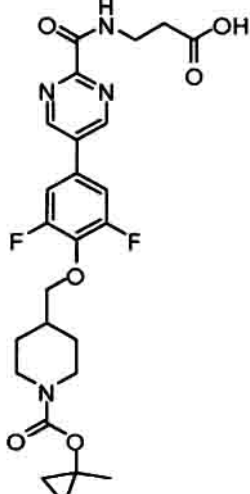
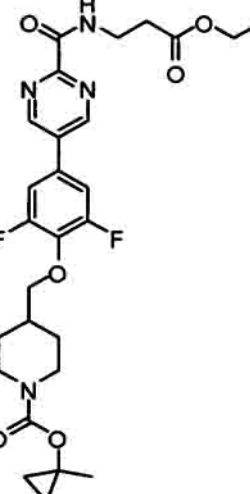
- [0157] Etapa B:** Se carga un vial con el **intermedio J1a** (677 mg, 1,5 mmol), ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (335 mg, 1,1 mmol), dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (110 mg, 0,15 mmol), dioxano (3,4 ml) y DMF (3,4 ml). Se añade a la disolución Cs_2CO_3 acuoso 1 M (4,95 ml, 4,95 mmol) y se somete la mezcla bifásica a irradiación por microondas (120°C, 30 min). Se diluye la mezcla con H_2O (100 ml) y se extrae con AcOEt (2x50 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 1 N (11 ml) y se extrae con AcOEt (3x50 ml). Se lava la fase orgánica combinada con salmuera (40 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 , obteniéndose ácido 5-(3,5-difluoro-4-((1-(1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-2-carboxílico **J1b** bruto: EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 448,2, encontrado: 448,2.
- 10 **[0158] Etapa E:** Se trata una disolución del **intermedio J1b** (313 mg, 0,7 mmol) en THF (5 ml) con una disolución de HATU (380 mg, 1 mmol) en DMF (4 ml) y se agita durante 20 min a ta. Se añade piperidin-4-ol (150 mg, 1,5 mmol) seguido de DIEA (261 μl , 1,5 mmol) y se agita durante una noche a ta. Se añade H_2O (100 ml) y se extrae el producto con AcOEt (3 x 50 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O (30 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y recristalización con AcOEt-hexanos proporciona el **ejemplo J1** en forma de un sólido blanco: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,93 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,00-4,30 (m, 6H), 3,59 (m, 2H), 3,21 (ddd, J = 13,6, 8,4, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,82-2,08 (m, 5H), 1,57-1,75 (m, 2H), 1,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 531,2, encontrado: 531,2.
- 20 **[0159]** Al repetir el procedimiento descrito en el **ejemplo J1** anterior, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en la Tabla 6:

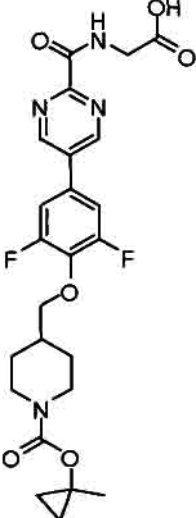
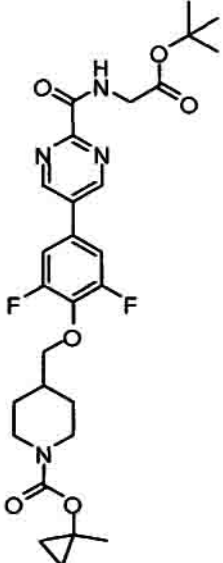
Tabla 6

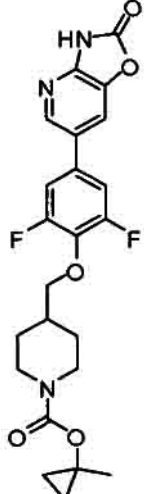
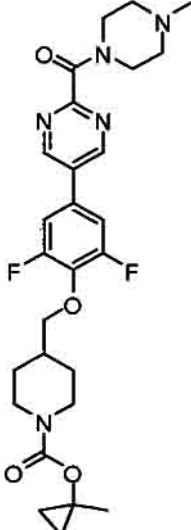
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J2		RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,25 (s, 2H), 7,80 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 475,2, encontrado: 475,2.

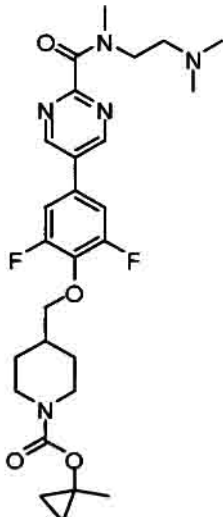
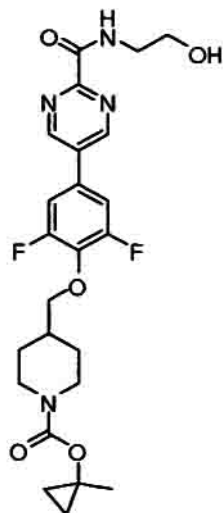
N° ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J3		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,26 (s, 2H), 7,80 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁F₂N₄O₅: 517,2, encontrado: 517,2.</p>
J4		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,252 y 9,247 (s, 2H), 7,81 (m, 2H), 4,86 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 0,43 H), 4,70 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 0,57H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,64 (m, 0,86 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 0,86H), 3,47 (m, 1,14H), 3,21 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1,14H), 3,06 (s, 1,71H), 2,86 (s, 1,29H), 2,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₁F₂N₄O₅: 505,2, encontrado: 505,2.</p>

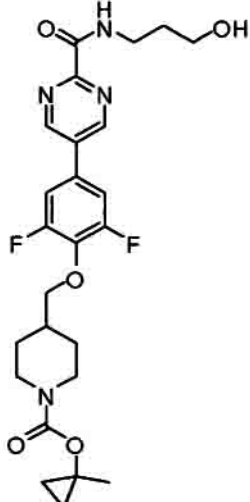
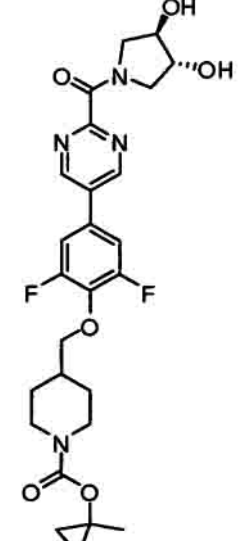
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J5		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, rotámeros, el pico mayor se reseña primero) δ= 8,95 y 8,94 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,00-4,32 (m, 4H), 3,83 y 3,97 (m, 2H), 3,48 y 3,75 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,35 y 3,67 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,28 (m, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₃F₂N₄O₅: 519,2, encontrado: 519,2.</p>
J6		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,31 (s, 2H), 8,87 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₁F₂N₄O₅: 505,2, encontrado: 505,2.</p>

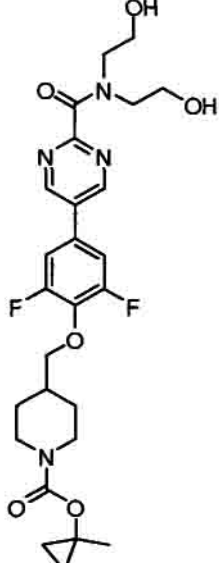
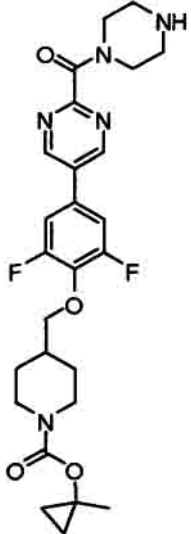
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J7		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 12,31 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₉F₂N₄O₆: 519,2, encontrado: 519,2.</p>
J8		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,31 (s, 2H), 9,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 3,80-4,11 (m, 6H), 3,56 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,18 (m, 5H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₃F₂N₄O₆: 547,2, encontrado: 547,2.</p>

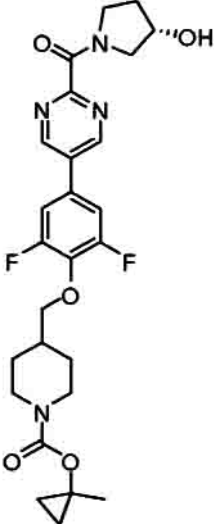

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J9		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 12,71 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 3,72-4,10 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₇F₂N₄O₆: 505,2, encontrado: 505,2.</p>
J10		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,34 (s, 2H), 9,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 3,82-4,09 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,17 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₅F₂N₄O₆: 561,2, encontrado: 561,3.</p>

N° ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J11		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 8,16 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 3,92 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,2, encontrado: 460,2.</p>
J12		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,93 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,76 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₄F₂N₅O₄: 530,3, encontrado: 530,2.</p>

N° ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J13		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, rotámeros, sal de HCl) δ= 9,94 y 10,08 (s a, 1H), 9,287 y 9,282 (s, 2H), 7,82 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,70-4,02 (m, 3,2H), 3,52 (m, 0,8H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (s, 1,1H), 2,88 (m, 5,8H), 2,76 (m, 4,1H), 3,09 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₇H₃₆F₂N₅O₄: 532,3, encontrado: 532,2.</p>
J14		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,31 (s, 2H), 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 4,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₂₉F₂N₄O₅: 491,2, encontrado: 491,1.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J15		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,30 (s, 2H), 8,98 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 4,56 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,70 (p, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₁F₂N₄O₅: 505,2, encontrado: 505,1.</p>
J16		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,93 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,00-4,35 (m, 8H), 3,76 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,62 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₂F₂N₄O₅: 533,2, encontrado: 533,2.</p>

N° ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J17		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,97 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 4,69 (sa, 1H), 4,00-4,30 (m, 6H), 3,86 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,56 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (sa, 1H), 2,77 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₃F₂N₄O₆: 535,2, encontrado: 535,0.</p>
J18		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,24 (s, 2H), 7,79 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₂F₂N₅O₄: 516,2, encontrado: 516,2.</p>

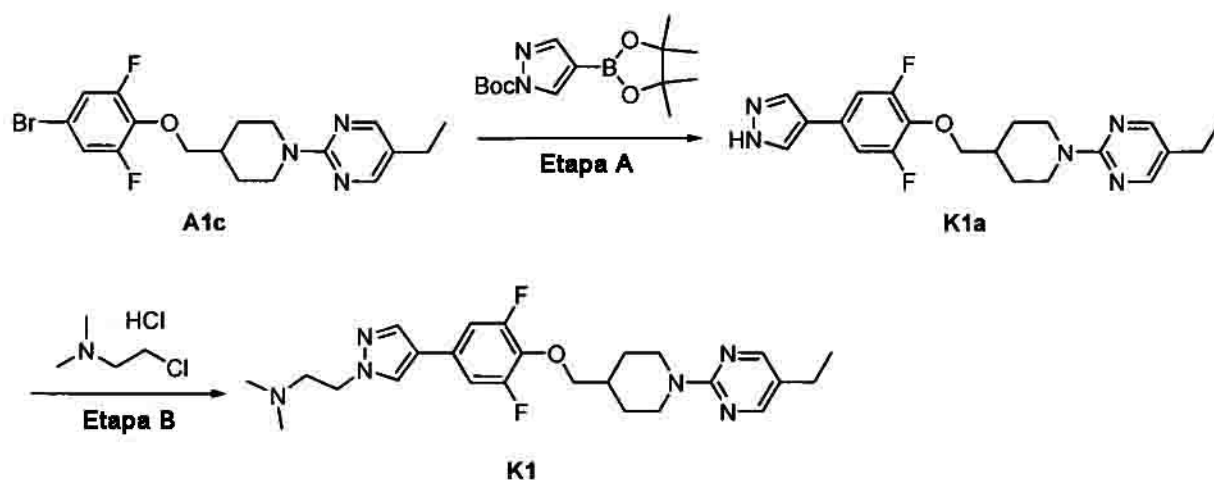
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
J19		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,270 y 9,265 (s, 2H), 7,81 (m, 2H), 5,06 (d, J = 3,2 Hz, 0,5H), 5,01 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 4,36 y 4,27 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,33-3,65 (m, 3,5H), 3,17 (m, 0,5H), 2,76 (m, 2H), 1,71-2,02 (m, 5H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₁F₂N₄O₅: 517,2, encontrado: 517,2.</p>
J20		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,30 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 0,60 (m, 2H); EM calc. para [M+H]⁺ C₂₂H₂₅F₂N₄O₄: 447,2, encontrado: 475,1.</p>

Ejemplo K1

2-(4-(4-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

5

[0160]

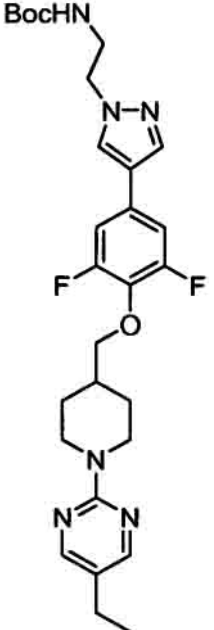
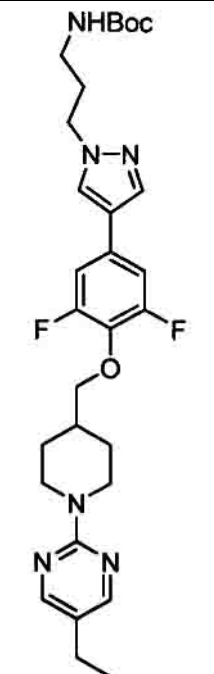



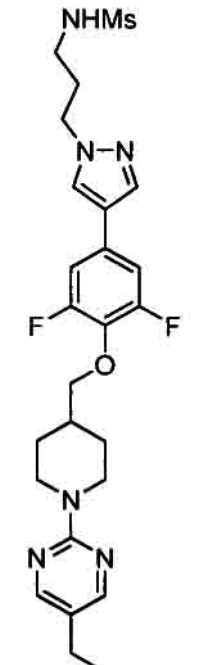
[0161] Etapa A: En un vial de microondas, se trata una mezcla del **intermedio A1c** (310 mg, 0,75 mmol), ácido 6-cloro-2-metilpiridin-3-ilborónico (243 mg, 0,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,045 mmol) en dioxano seco (4 ml) con Cs₂CO₃ 1 M (0,9 ml, 0,9 mmol). Se sella el vial y se somete a irradiación con microondas (120°C, 15 min) en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona 2-(4-((2,6-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina **K1a** en forma de un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 10,24 (s a, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,96 (td, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,48 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,35 (dc, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,90; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₁H₂₄F₂N₅O: 400,2, encontrado: 400,2.

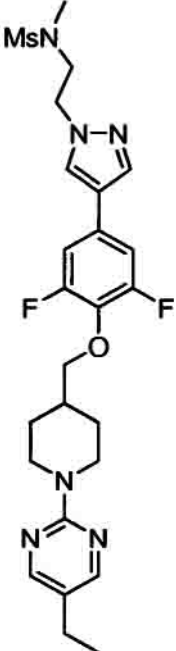

[0162] Etapa B: Se calienta a 80°C durante 1 h una mezcla del **intermedio K1a** (22 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (17 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0,245 mmol) en MeCN (3 ml). Se enfría entonces la mezcla a ta, se filtra a través de Celite y se lava con MeCN y CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de AcOEt/hexanos) proporcionando el compuesto del título (**ejemplo K1**): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,76 (d a, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (td, *J* = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,34 (dc, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -128,15; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₃F₂N₆O: 471,3, encontrado: 471,2.

[0163] Al repetir el procedimiento descrito en el **ejemplo K1** anterior, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican en la Tabla 7:

Tabla 7

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
K2	 <p>Chemical structure of compound K2: BocHN-CH₂-CH₂-N=N-C₅H₃F₂-O-CH₂-CH₂-N₁CCN(CC₁)-C₂=CN=CN=C₂</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,16 (s, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 4,88 (t a , 1H), 4,76 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 2,91 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,91; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₇F₂N₆O₃: 543,3, encontrado: 543,2.</p>
K3	 <p>Chemical structure of compound K3: NHBoc-CH₂-CH₂-CH₂-N=N-C₅H₃F₂-O-CH₂-CH₂-N₁CCN(CC₁)-C₂=CN=CN=C₂</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,16 (s, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,76 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,27 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (c, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,4 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 2,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -128,04; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₉H₃₉F₂N₆O₃: 557,3, encontrado: 557,2.</p>

Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
K4		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 5,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,34-4,31 (m, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (td, <i>J</i> = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,33 (dc, <i>J</i> = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,69; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₄H₃₁F₂N₆O₃S: 521,2, encontrado: 521,1.</p>
K5		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,96 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,76 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 4,30 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,13 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,90 (td, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,15-2,03 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,34 (dc, <i>J</i> = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -125,12; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₃F₂N₆O₃S: 535,2, encontrado: 535,2.</p>

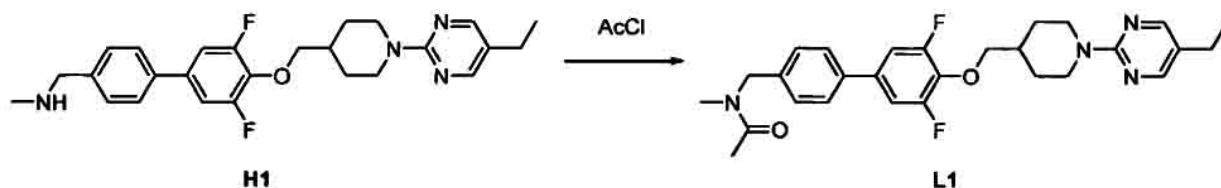
Nº ejemplo	Estructura	RMN y/o EMEP
K6		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,16 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,75 (d a, J = 13,2 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (td, J = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,33 (dc, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,82; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₃₃F₂N₆O₃S: 535,2, encontrado: 535,2.</p>
K7		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,75 (d a, J = 13,2 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91 (td, J = 13,2, 2,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,18 (quintete, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,33 (dc, J = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -128,04; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₆H₃₅F₂N₆O₃S: 549,2, encontrado: 549,2.</p>

Ejemplo L1

N-((4'-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)-*N*-metilacetamida

5

[0164]

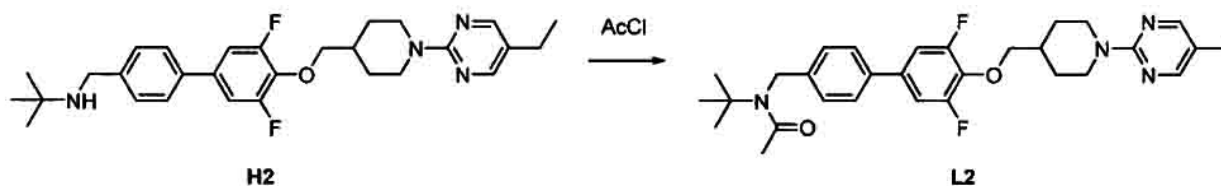


[0165] Se trata una disolución del **ejemplo H1** (10 mg, 0,022 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) con NEt₃ (9 µl, 0,066 mmol) y cloruro de acetilo (2,4 µl, 0,033 mmol). Se agita entonces la mezcla a ta durante 2 h, se diluye con CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃ sat. y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de AcOEt/hexanos) proporciona el compuesto del título (**ejemplo L1**): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ= 8,17 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,6, 4,4 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 1,2H), 4,57 (s, 0,8H), 4,03 (dd, *J* = 6,8, 3,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 2,46 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,35 (dc, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,75; EM calc. para [M+H]⁺ C₂₈H₃₃F₂N₄O₂: 495,2, encontrado: 495,3.

Ejemplo L2

15 *N*-terc-Butil-*N*-((4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)acetamida

[0166]



20

[0167] Se trata el **ejemplo H2** (10 mg, aprox. 0,02 mmol) como se describe para el **ejemplo L2**, proporcionando el compuesto del título (**ejemplo L2**): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,17 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,77 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (td, *J* = 13,2, 2,4 Hz, 2H), 2,46 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (dc, *J* = 13,6, 4,8 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); RMN-¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃) δ= -127,68; EM calc. para [M+H]⁺ C₃₁H₃₉F₂N₄O₂: 537,3, encontrado: 537,2.

25

Ensayos biológicos

30 **[0168] Generación de una línea celular estable**

[0169] Se mantienen células Flp-In-CHO (Invitrogen, nº de cat. R758-07) en medio F12 de Ham suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de mezcla antibiótica y L-glutamina 2 mM. Se transfectan las células con una mezcla de ADN que contiene GPR119 humano en vector pcDNA5/FRT y vector pOG44 (1:9) usando Fugene6 (Roche), según las instrucciones del fabricante. Después de 48 h, se cambia el medio a medio suplementado con higromicina B 400 µg/ml para iniciar la selección de células transfectadas establemente.

35

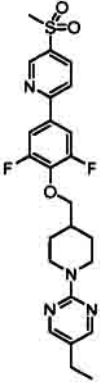

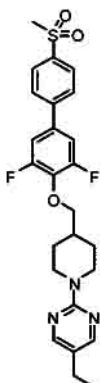
[0170] Ensayo de AMP cíclico en líneas celulares estables

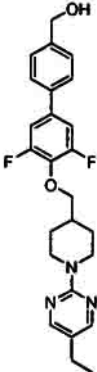
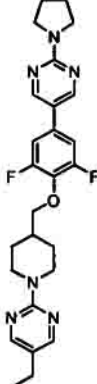
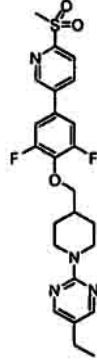
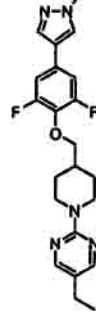
40 **[0171]** Para ensayar la actividad de los compuestos de la invención, se recogen células Flp-In-CHO-hGPR119 y se resuspenden en DMEM más 3% de suero bovino fetal desprovisto de lípidos. Se siembran 40 µl de células en placas de 384 pocillos a una densidad de 15.000 células/pocillos. Se añade IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) a las células a una concentración final de 1 mM, seguido de la adición de 500 µl del compuesto para ensayar. Se incuban las células a 37°C durante 30 minutos. Se añaden a las células volúmenes iguales (20 µl) de los reactivos HTRF, anti-AMPC-criptato y AMPC-XL665. Se incuban las placas a ta durante 1 h y se lee en un lector HTRF según las instrucciones del fabricante.

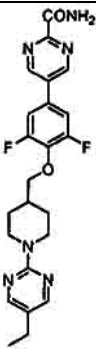
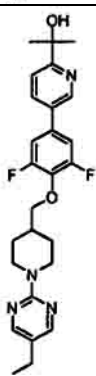
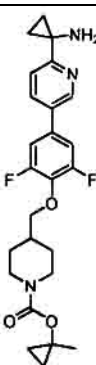
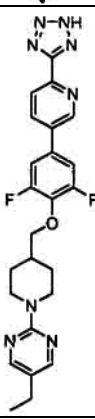
45


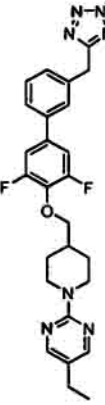
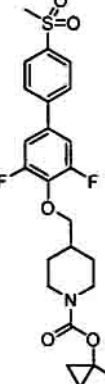
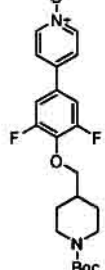
[0172] Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, producían un aumento del nivel de AMPc intracelular dependiente de la concentración. El compuesto de la invención muestra una CE_{50} de entre 1×10^{-5} y 1×10^{-10} M, preferiblemente menor de 500 nM, más preferiblemente menor de 100 nM. Se muestran en la tabla siguiente un número representativo de compuestos y sus valores de CE_{50} .


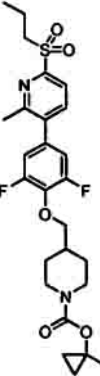
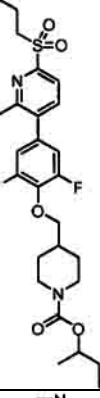
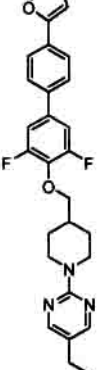
5

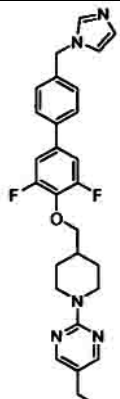
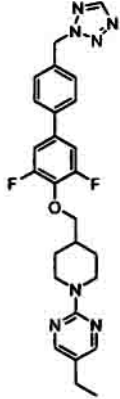
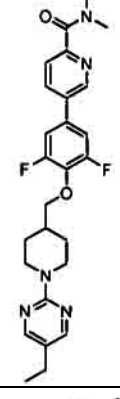
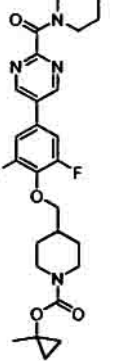
Nº ejemplo	Estructura	Células CHO-hGPR119 (CE_{50} - nM)
A1		1
A3		0,7
A6		0,7

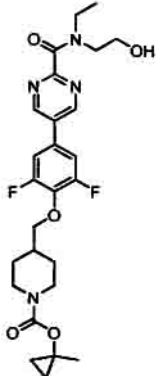
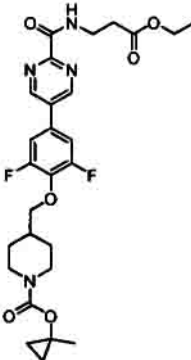
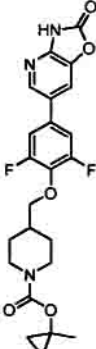
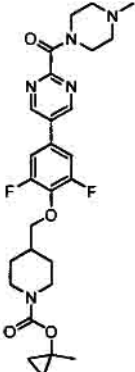
A14	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2COCC3=CC=C(O)C=C3C4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>	5
A16	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2COCC3=CC=C(C=C3)N4C=CC=N4C5=CC(=C(C=C5)F)F</chem>	171
A22	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2COCC3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	2
A24	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2COCC3=CC=C(C=C3)N4C=CC=N4C5=CC(=C(C=C5)F)F</chem>	258

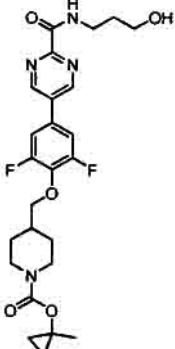

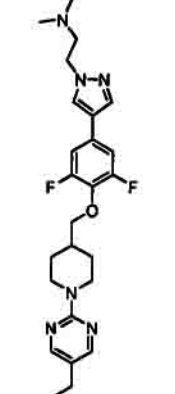
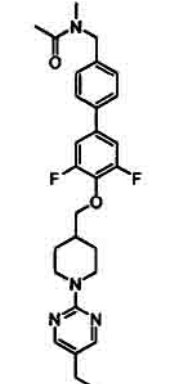
A35		9
A38		29
A39		37
B5		79

C1		5
C5		22
D1		1
E1		38

F1		0,5
F4		0,3
F6		1
G1		3

H4		92
H5		28
I3		4
J1		13

J5		19
J8		10
J11		263
J12		14

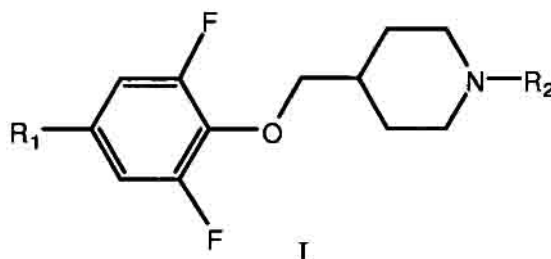
J15		45
J19		47
K1		2070
L1		62

[0173] Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria son solo con fines

ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios por especialistas en la materia a la vista de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en la que:

R₁ se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, -X₁R₄, -X₁OR₄, -X₁C(O)R₄, -X₁C(O)OR₄, -X₂NR₄C(O)R₄, -X₁S(O)₂R₄, -X₁NR₄S(O)₂R₄, -X₁C(O)NR₄R₅, -X₁C(O)NR₄X₂OR₅, -X₁C(O)NR₄X₂NR₄R₅, -X₁C(O)NR₄X₂C(O)OR₅, -X₁S(O)₀₋₂X₂R₄, -X₁S(O)₀₋₂X₂OR₄, -X₂CN, -X₁OX₂R₄, X₁NR₅X₂R₄, -X₂NR₄R₅, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)R₄, -X₁S(O)₀₋₂X₂C(O)OR₄ y -X₁S(O)₀₋₂NR₄R₅; en los que X₁ se selecciona de un enlace, O y alquileo C₁₋₄; R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; cada X₂ se selecciona independientemente de un enlace y alquileo C₁₋₄; cada R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y -X₃C(O)OR₇, -X₃R₇, -X₃OR₇, -X₃NR₇R₈; en los que dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, amino, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenosustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ halogenosustituido, aril C₆₋₁₀-alcoxilo C₁₋₄ y -NR₇C(O)R₈; X₃ es alquileo C₁₋₃ y R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; R₈ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R₂ se selecciona de R₉ y -C(O)OR₉; en los que R₉ se selecciona de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en los que dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₉ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆ halogenosustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido, alcoxilo C₁₋₆ y alcoxilo C₁₋₆ halogenosustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en que R₂ se selecciona de 5-etilpirimidin-2-ilo, *tert*-butoxicarbonilo y (1-metilciclopropoxi)carbonilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en que R₁ se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales independientemente seleccionados de metilsulfonilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilsulfonilo, isobutilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, ciano, cianometilo, hidroximetilo, pirrolidin-1-ilo, metoxilo, cloro, metilo, acetilamino, metilsulfonilamino, benciloxilo, aminocarbonilo, carboxilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, metilaminometilo, *tert*-butoxiaminometilo, morfolinometilo, 1*H*-imidazol-1-ilmetilo, 2*H*-tetrazol-2-ilmetilo, 1*H*-tetrazol-1-ilmetilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilpiperazinilo, piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, 2-metoxietilcarbamoilo, 2-hidroxi-etilcarbamoilo y 2-hidroxi-propilcarbamoilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de: 2-(4-((2,6-difluoro-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(3-metiloxetan-3-il)metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina;

2-(4-((3,5-difluoro-4'-(isobutilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(propilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(isopropilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-carbonitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-3-carbonitrilo; 2-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-3-il)metanol; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acetoneitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acetoneitrilo; 4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metanol; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolinonitrilo; *N*-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)acetamida; *N*-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metanosulfonamida; 2-(4-((4-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2(1*H*)-ona; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2-carboxamida; 4-((2,6-difluoro-4-(piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; ácido 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirimidin-2-carboxílico; 2-(5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)propan-2-ol; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3'-(2*H*-tetrazol-5-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-(2*H*-tetrazol-5-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4-(6-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-3'-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((3,5-difluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 1-óxido de 4-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)piridina; 4-((2,6-difluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 4-((2,6-difluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)oxazol; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(1*H*-pirazol-3-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 1-(4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)-*N*-metilmetanamina; *N*-((4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)-2-metilpropan-2-amina; 4-((4'-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3',5'-difluorobifenil-4-il)metil)morfolino; 2-(4-((4'-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-((2*H*-tetrazol-2-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 2-(4-((4'-((1*H*-tetrazol-1-il)metil)-3,5-difluorobifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)picolinamida; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-*N*-metilpicolinamida; 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-*N,N*-dimetilpicolinamida; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(piperazin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(morfolino-4-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(2-metoxietilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidroxazol[4,5-*b*]piridin-6-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(2-hidroxietilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo y 4-((2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxipropilcarbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en que R₁ se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-

- dihidropiridin-4-ilo y 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo; en los que dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazol-4-ilo, 1-*H*-pirazol-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo o 2-oxo-2,3-dihidroxazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilo de R₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales independientemente seleccionados de (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidin-1-carbonilo, bis(2-hidroxi-etil)carbamoilo, morfolinoetilamino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-acetamidociclopropilo, 2-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-*H*-tetrazol-5-ilo, (2-hidroxi-etil)(metil)carbamoilo, (2-hidroxi-etil)(etil)carbamoilo, 2-carboxietilcarbamoilo, 3-etoxi-3-oxopropilcarbamoilo, carboximetilcarbamoilo, 2-*tert*-butoxi-2-oxoetilcarbamoilo, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, (2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoilo y 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonilo.
- 10 6. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado de: 5-(4-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina; 2-(4-((2,6-difluoro-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(6-(1-acetamidociclopropil)piridin-3-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 2-(4-((3,5-difluoro-4'-(2-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)-5-etilpirimidina; 4-((4-(2-((3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-((2-hidroxi-etil)(metil)carbamoil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(etil-(2-hidroxi-etil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; ácido 3-(5-(3,5-difluoro-4-((1-(1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamido)propanoico; 4-((4-(2-(3-etoxi-3-oxopropilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; ácido 2-(5-(3,5-difluoro-4-((1-(1-metilciclopropoxi)carbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamido)acético; 4-((4-(2-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetilcarbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((4-(2-(bis(2-hidroxi-etil)carbamoil)pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo; 4-((2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilciclopropilo y 4-((2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)pirimidin-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-1-metilciclopropilo.
- 30 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 8. Un procedimiento *in vitro* para modular la actividad de GPR119, que comprende administrar a un sistema un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, modulando así dicha actividad de GPR119.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto se pone directamente en contacto con
- 40 GPR119.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de la actividad de GPR119 puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o
- 45 sintomatología de la enfermedad o afección.
11. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la reivindicación 10, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona de obesidad, diabetes de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, hiperlipidemia, diabetes idiopática de tipo 1, diabetes autoinmunitaria latente en adultos, diabetes de tipo 2 de aparición temprana,
- 50 diabetes atípica de aparición juvenil, diabetes de tipo 1 de aparición tardía, diabetes relacionada con la desnutrición y diabetes gestacional.
12. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona de enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía isquémica, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome

premenstrual, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, metabolismo de glucosa alterado, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de tejido cutáneo y 5 conectivo, úlceras plantares y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular alterada.

13. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de la actividad de GPR119 puede prevenir, inhibir o mejorar la 10 patología y/o sintomatología de la enfermedad o afección.

14. El uso según la reivindicación 13, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona de obesidad, diabetes de tipo 1, diabetes sacarina de tipo 2, hiperlipidemia, diabetes idiopática de tipo 1, diabetes autoinmunitaria latente en adultos, diabetes de tipo 2 de aparición temprana, diabetes atípica de aparición juvenil, diabetes de tipo 1 15 de aparición tardía, diabetes relacionada con la desnutrición y diabetes gestacional.

15. El uso según la reivindicación 13, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona de enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía isquémica, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de 20 intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, catarata, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques 25 isquémicos transitorios, apoplejía, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, metabolismo de glucosa alterado, afecciones de intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa plasmática en ayunas alterada, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de tejido cutáneo y conectivo, úlceras plantares y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular alterada.