

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 358**

51 Int. Cl.:

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2009 E 09727673 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2280704**

54 Título: **Compuestos de arilo de oximetileno y usos de los mismos**

30 Prioridad:

31.03.2008 US 41196 P

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

18.08.2015

73 Titular/es:

**CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7999 Gateway Blvd, Suite 130
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**WILSON, MARIA E.;
JOHNSON, JEFFREY;
CLEMENS, L. EDWARD;
ZHAO, ZUCHUN y
CHEN, XIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 543 358 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

Compuestos de arilo de oximetileno y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 La diabetes mellitus puede dividirse en dos síndromes clínicos, diabetes mellitus de Tipo I y de Tipo II. La diabetes de Tipo I, o diabetes mellitus insulino dependiente, es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por la pérdida extensiva de células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans (denominados en lo sucesivo en el presente documento como "células de islotes pancreáticos" o "células de islotes"), que producen insulina. A medida que estas células se destruyen progresivamente, la cantidad de insulina secretada se reduce, conduciendo con el tiempo a hiperglucemia (nivel anormalmente alto de glucosa en sangre) cuando la secretada cae por debajo del nivel requerido para euglucemia (nivel de glucosa en sangre normal). Aunque el desencadenante exacto de esta respuesta inmunitaria se desconoce, los pacientes con diabetes de Tipo I tienen altos niveles de anticuerpos contra células beta pancreáticas (en lo sucesivo en el presente documento "células beta"). Sin embargo, no todos los pacientes con altos niveles de estos anticuerpos desarrollan diabetes de Tipo I.

15 La diabetes de Tipo II, o diabetes mellitus no insulino dependiente, se desarrolla cuando las células de músculo, grasa e hígado no consiguen responder con normalidad a la insulina. Esta incapacidad de responder (denominada resistencia a insulina) puede deberse a números reducidos de receptores de insulina en estas células, o una disfunción de las rutas de señalización dentro de las células, o ambos. Las células beta compensan inicialmente esta resistencia a insulina aumentando su producción de insulina. A lo largo del tiempo, estas células se hacen incapaces de producir suficiente insulina para mantener los niveles de glucosa normales, lo que indica progresión a diabetes de Tipo II (Kahn SE, Am. J. Med. (2000) 108 Supl 6a, 2S-8S).

25 La hiperglucemia en ayunas que caracteriza a la diabetes de Tipo II se produce como consecuencia de las lesiones combinadas de resistencia a insulina y disfunción de células beta. El defecto de células beta tiene dos componentes: el primer componente, una elevación de la liberación de insulina basal (que sucede en presencia de concentraciones de glucosa bajas, no estimulantes), se observa en estadios prediabéticos resistentes a insulina, obesos, así como en diabetes de Tipo II. El segundo componente es incapacidad de aumentar la liberación de insulina por encima de la producción basal ya elevada en respuesta a un problema hiperglucémico. Esta lesión está ausente en prediabetes y parece definir la transición de estados normoglucémicos resistentes a insulina a diabetes real. En la actualidad no existe cura para la diabetes. Los tratamientos convencionales para la diabetes están muy limitados, y se centran en intentar controlar los niveles de glucosa en sangre para minimizar o retardar las complicaciones. Los tratamientos actuales se dirigen bien a resistencia a insulina (metformina, tiazolidinedionas ("TZD")), o liberación de insulina de la célula de beta (sulfonilureas, exenatida). Las sulfonilureas, y otros compuestos que actúan despolarizando la célula beta, tienen el efecto secundario de hipoglucemia ya que provocan secreción de insulina independientemente de los niveles de glucosa en circulación. Un fármaco aprobado, Byetta® (exenatida) estimula la secreción de insulina solamente en presencia de alta glucosa, pero no está disponible por vía oral y debe inyectarse. Januvia™ (sitagliptina) es otro fármaco recientemente aprobado que aumenta los niveles en sangre de hormonas de incretina, lo que puede aumentar la secreción de insulina, reducir la secreción de glucagón y tener otros efectos peor caracterizados. Sin embargo, Januvia™ y otros inhibidores de dipeptidil peptidasas IV (DPP IV) también pueden influir en los niveles tisulares de otras hormonas y péptidos, y las consecuencias a largo plazo de este efecto más amplio no se han investigado completamente. Existe una necesidad no cubierta de fármacos orales que estimulen la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa.

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

55 Se induce secreción de insulina de las células beta de islotes pancreáticos por niveles aumentados de glucosa en sangre. La glucosa se capta en la célula beta principalmente por el transportador selectivo de células beta e hígado GLUT2 (Thorens B. Mol Membr Biol. Oct-Dic 2001 ;18(4):265-73). Una vez dentro de la célula la glucosa se fosforila por glucoquinasa, que es el principal sensor de glucosa en la célula beta ya que cataliza la etapa limitante de la velocidad irreversible para el metabolismo de la glucosa (Matschinsky FM. Curr Diab Rep. Jun 2005;5(3):171-6). La tasa de producción de glucosa-6-fosfato por glucoquinasa depende de la concentración de glucosa alrededor de la célula beta, y por lo tanto esta enzima permite una relación directa entre el nivel de glucosa en sangre y la tasa general de oxidación de glucosa por la célula.. Las mutaciones en glucoquinasa producen anomalías en secreción

de insulina dependiente de glucosa en seres humanos proporcionando más pruebas de que este miembro de la familia de hexoquinasa desempeña un papel clave en la respuesta de los islotes a la glucosa (Gloyn AL, *et al.*, J Biol Chem. 2005 Abr 8;280(14):14105-13. Epub 25 Ene 2005). Las moléculas pequeñas activadoras de glucoquinasa potencian la secreción de insulina y pueden proporcionar una vía para el aprovechamiento terapéutico del papel de esta enzima (Guertin KR y Grimsby J. Curr Med Chem. 2006;13(15):1839-43; y Matschinsky FM, *et al.*, Diabetes Ene 2006;55(1):1-12) en diabetes. El metabolismo de la glucosa mediante glucólisis y fosforilación oxidativa mitocondrial da como resultado en última instancia producción de ATP, y la cantidad de ATP producido en una célula beta está directamente relacionada con la concentración de glucosa a la que se expone la célula beta.

Relaciones elevadas de ATP frente a ADP que se producen en presencia de mayor glucosa dan como resultado el cierre del canal Kir6.2 mediante interacción con la subunidad SUR1 del complejo de canal. El cierre de estos canales en la membrana plasmática de la célula beta da como resultado despolarización de la membrana y posterior activación de canales de calcio dependientes de tensión (VDCC) (Ashcroft FM, y Gribble FM, Diabetologia 42:903-919, 1999; y Seino S, Annu Rev Physiol. 61:337-362, 1999). La entrada de iones de calcio así como la liberación de calcio de almacenes intracelulares desencadena exocitosis de gránulos de insulina dando como resultado secreción de insulina al torrente sanguíneo. Los agentes que cierran el canal Kir6.2 tales como sulfonilureas y metaglitinidas (Rendell M. Drugs 2004;64(12):1339-58; y Blickle JF, Diabetes Metab. Abr 2006;32(2):113-20) también provocan despolarización de membrana, y por lo tanto estos agentes estimulan la secreción de insulina de una manera independiente de glucosa. Los agentes de apertura de canal de potasio, tales como diazóxido, inhiben la secreción de insulina evitando que relaciones elevadas de ATP/ADP cierren el canal Kir6.2 (Hansen JB. Curr Med Chem. 2006;13(4):361-76). Los bloqueadores de canal de calcio, tales como verapamilo y nifedipina, también pueden inhibir la secreción de insulina (Henquin, J. C. (2004) Diabetes 53, S48-S58). Aunque las sulfonilureas y metaglitinidas son agentes reductores de glucosa eficaces en la clínica, actúan independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Debido a que actúan independientemente de los niveles de glucosa, estos fármacos pueden dar como resultado hipoglucemia.

La secreción de insulina dependiente de glucosa de las células beta depende de numerosos neurotransmisores y hormonas portadas en la sangre, así como factores locales, intraislotes. La activación por SNC de la inervación vagal del islote puede conducir a la liberación de moléculas pequeñas tales como acetilcolina y péptidos tales como polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido de liberación de gastrina (GRP) y Péptido Activador de Adenilato Ciclasa de la Hipófisis (PACAP). La activación de acetilcolina de fosfolipasa C a través del receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ conduce a la liberación de Ca^{++} de almacenes intracelulares (Gilon P, y Henquin JC. Endocr Rev. Oct 2001;22(5):565-604). Los agonistas colinérgicos también conducen a una despolarización de membrana plasmática dependiente de Na^+ sutil que puede actuar en concierto con despolarización iniciada por glucosa para potenciar la liberación de insulina (Gilon P, y Henquin JC. Endocr Rev. Oct 2001;22(5):565-604). VIP y PACAP se unen cada uno con un conjunto solapante de GPCR acoplados a G_{α} (PAC1, VIPR1, y VIPR2) en la célula beta que conduce a la estimulación de adenilato ciclasa y un aumento en el AMPc intracelular (Filipsson K, *et al.*, Diabetes, Sep 2001;50(9):1959-69; Yamada H, *et al.*, Regul Pept. 2004 15 Dic 2004;123(1-3):147-53; y Qader SS, *et al.*, Am J Physiol Endocrinol Metab. May 2007;292(5):E1447-55).

La elevación de AMPc de células beta tiene un efecto potenciador sustancial en la secreción de insulina en presencia de niveles estimulantes de glucosa (véase posteriormente). Desafortunadamente, muchos potenciadores de la secreción de insulina estimulada por glucosa también tienen efectos fuera del islote que limitan su capacidad para usarse como productos terapéuticos de diabetes. Por ejemplo, los mejores agonistas muscarínicos selectivos disponibles que estimulan la secreción de insulina también estimulan respuestas indeseables múltiples en múltiples tejidos (Rhoades RA y Tanner GA, eds. (2003) Medical Physiology, 2ª ed. Lippincott, Williams y Wilkins. ISBN 0-7817-1936-4). De forma similar, los receptores de VIP y PACAP están presentes en múltiples sistemas orgánicos y median en los efectos en los sistemas reproductor, inmunitario y otros diversos que los hacen menos atractivos como potenciadores específicos de la secreción de insulina dependiente de glucosa.

Las hormonas de incretina tales como Péptido de Tipo Glucagón 1 (GLP-1) y Polipéptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa (GIP, también conocido como Polipéptido Inhibidor Gástrico) también se unen con receptores GPCR acoplados a G_{α} en la superficie de células de islotes, incluyendo células beta e inducen a AMPc intracelular (Drucker DJ, J Clin Invest. Ene 2007;117(1):24-32). Aunque los receptores de estas hormonas están presentes en otras células y tejidos la suma global de los efectos de estos péptidos parece ser beneficiosa para el control del metabolismo de la glucosa en el organismo (Hansotia T, *et al.*, J Clin Invest. Ene 2007;117(1):143-52. Epub 21 Dic 2006). Se producen GIP y GLP-1 y se secretan de células K y L intestinales, respectivamente, y estas hormonas peptídicas se liberan en respuesta a comidas tanto por acción directa de nutrientes en el lumen del intestino como por estimulación neural resultante de ingestión de alimento. GIP y GLP-1 tienen semividas cortas en circulación humana debido a la acción de la proteasa de dipeptidil-peptidasa IV (DPP IV), e inhibidores de esta proteasa pueden reducir la glucosa en sangre debido a su capacidad para elevar los niveles de formas activas de los péptidos de incretina. La reducción de glucosa que puede obtenerse con inhibidores de DPP IV, sin embargo, está algo limitada ya que estos fármacos dependen de la liberación endógena de las hormonas de incretina. Los péptidos (p. ej., exenatida (Byetta®)) y conjugados peptídicos que se unen con los receptores GIP o GLP-1 pero son resistentes a escisión por proteasa del suero también pueden reducir la glucosa en sangre sustancialmente (Gonzalez C, *et al.*, Expert Opin Investig Drugs Ago 2006;15(8):887-95), pero estos miméticos de incretina deben inyectarse y tienden a inducir una alta tasa de náuseas y por lo tanto no son terapias ideales para uso general en la población diabética de

Tipo II. El éxito clínico de los inhibidores de DPP IV y miméticos de incretina, aunque está lejos de ser óptimo, apunta a la utilidad potencial de compuestos que aumentan la actividad de incretina en la sangre o estimulan directamente AMPc en la célula beta. Algunos estudios han indicado que la sensibilidad de células beta a GIP se reduce en diabetes de Tipo II (Nauck MA, *et al.*, J. Clin. Invest. 91:301-307 (1993); y Elahi D, *et al.*, Regul. Pept. 51:63-74 (1994)). La restauración de esta sensibilidad (Meneilly GS, *et al.*, Diabetes Care. Ene 1993;16(1):110-4) puede ser un modo prometedor de mejorar la función de células beta *in vivo*.

Ya que la actividad de incretina aumentada ha tenido un efecto positivo en la secreción de insulina dependiente de glucosa y quizás otros mecanismos que conducen a menor glucosa en sangre, también es de interés explorar enfoques terapéuticos para aumentar la liberación de incretina de las células K y L intestinales. La secreción de GLP-1 parece estar atenuada en diabetes de Tipo II (Vilsboll T, *et al.*, Diabetes 50:609-613), de modo que la mejora de la liberación de incretina puede aliviar este componente de la disregulación metabólica. Nutrientes tales como glucosa y grasa en el lumen del intestino impulsionan la secreción de incretina por interacción con receptores apicales (Vilsboll T, *et al.*, Diabetes 50:609-613). La liberación de GLP-1 y GIP también puede resultar de la estimulación neural; acetilcolina y GRP pueden potenciar la liberación de incretina de una manera quizá análoga a los efectos de estos neurotransmisores en la célula beta con respecto a la secreción de insulina (Brubaker P, Ann N Y Acad Sci. Jul 2006;1070:10-26; y Reimann F, *et al.*, Diabetes Dic 2006; 55 (Suplemento 2):S78-S85). La somatostatina, leptina y ácidos grasos libres también parecen modular la secreción de incretina (Brubaker P, Ann N Y Acad Sci. Jul 2006;1070:10-26; y Reimann, F. *et al.*, Diabetes. Dic 2006; 55(Suplemento 2):S78-S85). Hasta la fecha, sin embargo, no parece existir un modo de influir selectivamente en estas rutas para promover la secreción de incretina para beneficio terapéutico. Existe la necesidad de fármacos orales que estimulen la secreción de incretina en el tratamiento de la diabetes.

Las incretinas también pueden aumentar la tasa de proliferación de células beta y reducir las tasas apoptóticas de células beta en modelos animales (Farilla L, *et al.*, Endocrinology Nov 2002;143(11):4397-408) e islotes humanos *in vitro* (Farilla L, *et al.*, Endocrinology Dic 2003;144(12):5149-58). El resultado neto de estos cambios es un aumento del número de células beta y masa de islotes, y esto debería posibilitar un aumento de la capacidad secretora de insulina, que es otro objetivo deseado de las terapias antidiabéticas. También se ha mostrado que GLP-1 protege los islotes de los efectos destructivos de agentes tales como estreptozotocina bloqueando la apoptosis (Li Y, *et al.*, J Biol Chem. 3 Ene 2003 ;278(1):471-8). La ciclina D1, un regulador clave de la progresión a través del ciclo celular, está regulada positivamente por GLP-1, y otros agentes que aumentan la actividad AMPc y PKA también tienen un efecto similar (Friedrichsen BN, *et al.*, J Endocrinol. Mar 2006;188(3):481-92; y Kim MJ, *et al.*, J Endocrinol. Mar 2006;188(3):623-33). Se produce aumento de la transcripción del gen de ciclina D1 en respuesta a fosforilación por PKA de factores de transcripción CREB (unión con el elemento de respuesta AMPc) (Hussain MA, *et al.*, Mol Cell Biol. Oct 2006; 26(20):7747-59). Existe la necesidad de fármacos orales que aumenten el número de células beta y masa de islotes en el tratamiento de la diabetes.

Los niveles de AMPc de células beta también pueden elevarse inhibiendo la degradación de este segundo mensajero por fosfodiesterasas a AMP (Furman B, y Pyne N, Curr Opin Investig Drugs Oct 2006; 7(10):898-905). Existen varias AMPc fosfodiesterasas diferentes en la célula beta, y se ha mostrado que muchas de estas actúan como un freno en la secreción de insulina dependiente de glucosa. Se ha mostrado que los inhibidores de AMPc fosfodiesterasas aumentan la secreción de insulina *in vitro* e *in vivo*, incluyendo PDE1C, PDE3B, PDE10, (Han P, *et al.*, J Biol Chem. 6 Ago 1999; 274(32):22337-44; Harndahl L, *et al.*, J Biol Chem. 4 Oct 2002; 277(40):37446-55; Walz HA, *et al.*, J Endocrinol. Jun 2006;189(3):629-41; Choi YH, *et al.*, J Clin Invest. Dic 2006;116(12):3240-51; y Cantin LD, *et al.*, Bioorg Med Chem Lett. 15 May 2007;17(10):2869-73) pero hasta la fecha, no se ha encontrado ninguna PDE que tenga la selectividad de tipo celular necesaria para evitar efectos indeseables. Sin embargo, esta sigue siendo un área de investigación activa debido al potencial para amplificación de los efectos de incretinas y otros agentes que estimulan la adenilato ciclasa.

Parece haber múltiples mecanismos por los que la elevación de AMPc en la célula beta puede potenciar la secreción de insulina dependiente de glucosa. Clásicamente, muchos de los efectos intracelulares de AMPc están mediados por la proteína quinasa dependiente de AMPc (proteína quinasa A, PKA) (Hatakeyama H, *et al.*, J Physiol. 15 Ene 2006; 570(Pt 2):271-82). La PKA consiste en un complejo de dos dominios reguladores y dos catalíticos; la unión de AMPc con los dominios catalíticos libera los dominios catalíticos y da como resultado actividad de fosforilación de proteínas aumentada. Uno de los efectos corriente abajo de esta actividad quinasa es eficacia potenciada de la exocitosis de insulina (Gromada J, *et al.*, Diabetes Ene 1998; 47(1):57-65). Otra proteína de unión a AMPc es Epac, un factor de cambio de nucleótido guanina (GEF) (Kashima Y, *et al.*, J Biol Chem. 7 Dic 2001; 276(49):46046-53. Epub 11 Oct 2001; y Shibasaki T, *et al.*, J Biol Chem. 27 Feb 2004; 279(9):7956-61), que media en un aumento dependiente de AMPc pero independiente de PKA, de la exocitosis de insulina. Epac activado por AMPc también puede potenciar la liberación de Ca⁺⁺ intracelular (Holz GG, Diabetes Ene 2004; 53(1):5-13). Los efectos de AMPc en la secreción de insulina dependen de niveles de glucosa elevados, de modo que aumentar AMPc en la célula beta pancreática es un objetivo importante para la terapia de diabetes de Tipo II.

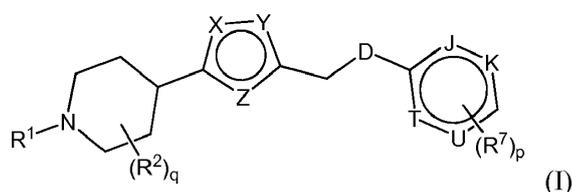
Los agentes que inducen niveles AMPc intracelulares en la célula beta aumentan la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa (Miura Y y Matsui H, Am. J. Physiol Endocrinol. Metab. (2003) 285, E1001-E1009). Un mecanismo para inducir AMPc es mediante la acción de receptores de superficie celular acoplados con proteína G, que estimulan la enzima adenilato ciclasa para producir más AMPc. El receptor de GLP-1, que es la diana de

exenatida, es un ejemplo de dicho receptor (Thorens B, *et al.*, Diabetes (1993) 42, 1678-1682). Existe la necesidad de fármacos orales que aumenten los niveles intracelulares de AMPc en el tratamiento de la diabetes.

Los inhibidores de DPP IV son inhibidores de dipeptidil peptidasa-4. DPP IV es una protil proteasa que escinde preferentemente péptidos después de un resto de aminoácido de prolina. Se cree que DPP IV degrada GLP-1. Se ha mostrado que los inhibidores de DPP IV previenen la degradación N-terminal de GLP-1, y redujeron la glucosa en sangre en estudios preclínicos. Además, los ratones con una alteración dirigida del gen DPP IV tenían niveles en plasma aumentados de GLP-1 y GIP. Los inhibidores de DPP IV aprobados para tratamiento de la diabetes incluyen sitagliptina (Januvia™) y vildagliptina (Galvus™). Saxagliptina (BMS-477118) es otro inhibidor de DPP IV que actualmente está en ensayos clínicos.

10 Breve compendio de la invención

Un hallazgo inesperado de los inventores es que los agonistas GPR119 (receptor acoplado a proteína G 119) y los inhibidores de DPP IV son útiles cuando ambos se administran a un sujeto diabético. En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. La Fórmula (I) es



15

en donde,

D se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR⁸;

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en O, N, NR⁸, S, y CR³ y al menos uno de X, Y, y Z es O, N, NR⁸ o S;

20

J, K, T y U son cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en C, CH y N;

el subíndice p es un número entero de 0 a 4;

el subíndice q es un número entero de 0 a 4;

25

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

30

cada R² es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SOR^aR^b, -SO₂R^a y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice q es 2 y R² es alquilo o alquilo sustituido, los dos miembros R² pueden opcionalmente ciclarse para formar un anillo;

35

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

40

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclos, dichos arilos y grupos heteroarilos están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b, y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2, u opcionalmente R^a y R^b están combinados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

45

R⁸ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

y cada R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y arilalquilo C₁₋₄; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dicho R^a y R^b está opcionalmente sustituida con entre uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -ORⁿ, -OCORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ y -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, en donde cada Rⁿ es independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

55

5 y en donde las porciones arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con entre uno a tres miembros seleccionados entre halógeno, $-OR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SR^m$, $-S(O)_R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)_2$ y $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$, en donde cada R^m es independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} sin sustituir; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y en donde el peso molecular de dicho compuesto es menor que 1200.

10 El Ejemplo 1 muestra el efecto reductor de glucosa de la administración tanto de un compuesto de Fórmula (I) como de sitagliptina, un inhibidor de DPP IV. El Ejemplo 2 muestra el efecto reductor de glucosa de la administración tanto de un compuesto de Fórmula (I) como de vildagliptina, otro inhibidor de DPP IV. El Ejemplo 3 muestra la reducción de los niveles de insulina en plasma en ratas DIO observada cuando se coadministran un compuesto de Fórmula (I) y vildagliptina. El Ejemplo 4 muestra la estimulación de la secreción de incretina en ratones observada cuando se administran un compuesto de Fórmula (I) y sitagliptina. De forma similar, el Ejemplo 5 muestra la estimulación de la secreción de incretina en ratas DIO cuando se coadministraron un compuesto de Fórmula (I) y vildagliptina. El Ejemplo 6 muestra la estimulación de la secreción de incretina en ratones C57BL/6J cuando se administraron tanto un compuesto de Fórmula (I) como sitagliptina.

15 Un aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

20 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles en sangre de insulina en un sujeto administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV. La Figura 4 muestra los niveles de insulina en plasma de ratas con obesidad inducida por dieta (DIO) cuando las ratas DIO se tratan con un compuesto de Fórmula (I) y vildagliptina.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para aumentar los niveles en sangre de incretinas en un sujeto administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un de inhbidor DPP IV. Las incretinas son GLP-1 y GIP. La Figura 5 y 5a muestran niveles en sangre crecientes de GLP-1 y GIP en ratones (Fig. 5) y GLP-1 en ratas DIO (Fig. 5a) cuando los animales se tratan con un compuesto de Fórmula (I) y sitagliptina o vildagliptina. La Figura 6 muestra el aumento en los niveles en sangre de GLP-1 y GIP en ratones y ratas DIO después de una exposición a glucosa oral.

Otro aspecto más de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de triglicéridos en sangre en un paciente administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

30 Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona métodos para reducir el vaciado gástrico en un paciente administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para aumentar la producción de insulina en las células de islotes de un paciente administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

35 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos para preservar la función de los islotes en un sujeto administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 1. Brevemente, la Figura 1 muestra que los niveles de glucosa en sangre se reducen en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

La Figura 2 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe el Ejemplo 2. Brevemente, la Figura 2 muestra que los niveles de glucosa en sangre se reducen en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV en ratas DIO.

45 La Figura 3 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 2. Brevemente, la Figura 3 muestra que los niveles de glucosa en sangre se reducen en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

La Figura 4 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 3. Brevemente, la Figura 4 muestra que los niveles de insulina en plasma se reducen en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

50 La Figura 5 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 4. Brevemente, la Figura 5 muestra que los niveles en plasma de GLP-1 activo aumentan en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

La Figura 6 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 5. Brevemente, la Figura 6 muestra que los niveles de GLP-1 en plasma aumentan en respuesta a la administración de un compuesto de

Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

La Figura 7 muestra los datos obtenidos de experimentos como se describe en el Ejemplo 6. Brevemente, la Figura 7 muestra que los niveles de GLP-1 en plasma aumentan en respuesta a la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV.

5 Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

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

15 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 y, en algunas realizaciones, de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliciloxi, heterocicliciloxi sustituido, heterocicliciltio, heterocicliciltio sustituido, nitro, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

20 "Alquilideno" o "alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes saturados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquileno (C_{u-v})" se refiere a grupos alquileno que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquilideno y alquileno incluyen grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y lineal. Por ejemplo "alquileno (C₁₋₆)" se entiende que incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

25 "Alquilideno sustituido" o "alquileno sustituido" se refiere a un grupo alquilideno que tiene de 1 a 5 y, en algunas realizaciones, de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliciloxi, heterocicliciloxi sustituido, heterocicliciltio, heterocicliciltio sustituido, nitro, oxo, tiona, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

30 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y en algunas realizaciones de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo (C_{u-v}) se refiere a grupos alquenilo que tienen de u a v átomos de carbono y se entiende que incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares.

35 "Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliciloxi, heterocicliciloxi sustituido, heterocicliciltio, heterocicliciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente memoria y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.

"Alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal monovalente o un radical de hidrocarburo ramificado monovalente que contenga al menos un enlace triple. El término "alquinilo" también pretende incluir los grupos hidrocarbilo que tienen un enlace triple y enlace doble. Por ejemplo, alquinilo (C₂-C₆) se entiende que incluye etinilo, propinilo y similares.

5 "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en la presente memoria y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en donde el alquilo se define en la presente memoria. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi y *n*-pentoxi.

20 "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido) en donde el alquilo sustituido es como se define en la presente memoria.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- sustituido, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- sustituido, alquilil-C(O)-, alquilil-C(O)- sustituido, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)- sustituido, aril-C(O)-, aril-C(O)- sustituido, hidrazino-C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- sustituido, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico-C(O)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

30 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)H, -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquinilo, -NR²⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterocíclico y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido en donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

35 "Aciloxi" se refiere a los grupos H-C(O)O-, alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- sustituido, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- sustituido, alquilil-C(O)O-, alquilil-C(O)O- sustituido, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- sustituido, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- sustituido, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- sustituido, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico-C(O)O- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

45 "Amino sustituido" se refiere al grupo -NR²¹R²² donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquenilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocicililo y -SO₂-heterocicililo sustituido y en donde R²¹ y R²² están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado al mismo para formar un grupo heterocicililo o heterocicililo sustituido, con la condición de que R²¹ y R²² no sean ambos hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, el grupo amino sustituido denominada a veces en la presente memoria como alquilamino. Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido denominada a veces en la presente memoria como dialquilamino. Cuando se refiere a un amino monosustituido, se entiende que R²¹ o R²² son hidrógeno pero no ambos. Cuando se refiere a un amino disustituido, se entiende que ni R²¹ ni R²² son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHO-alquilo, en donde alquilo se define en la presente memoria.

"Amidina" se refiere al grupo $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ donde R^{25} , R^{23} , y R^{24} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado al mismo para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático de entre 6 a 14 átomos de carbono y heteroátomos no del anillo y que tienen un enlace sencillo (p. ej., fenilo) o anillos condensados múltiples (fusionado) (p. ej., naftilo o antrilo). Para sistemas de anillo múltiple, que incluyen condensados, enlazados por puentes y sistemas de anillo espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, el término "Arilo" o "Ar" se aplica cuando el punto de unión es en un átomo de carbono aromático (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il es un grupo arilo como su punto de unión es en la posición 2 de un anillo de fenilo aromático).

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 8 y, en algunas realizaciones, 1 a 5, 1 a 3 o 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliciloxi, heterocicliciloxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente memoria.

"Aralalquilo" o "Aralalquilo (C_1-C_2)" se refiere al radical $-R^U R^V$ donde R^U es un grupo alquileo (que tiene ocho o menos átomos de carbono en la cadena principal) y R^V es un grupo arilo como se define en la presente memoria. Por lo tanto, "aralalquilo" se refiere a grupos, tales como, por ejemplo, bencilo y feniletilo y similares. De manera similar, "aralalquenilo" significa un radical $-R^U R^V$ donde R^U es un grupo alquenileno (un grupo alquileo que tiene uno o dos enlaces dobles) y R^V es un grupo arilo como se define en la presente memoria, p. ej., estirenilo, 3-fenil-2-propenilo y similares.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, donde el arilo es como se define en la presente memoria, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

"Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) donde el arilo sustituido es como se define en la presente memoria.

"Arlitio" se refiere al grupo -S-arilo, donde el arilo es como se define en la presente memoria.

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

"Azido" se refiere al grupo $-N_3$.

"Hidrazino" se refiere al grupo $-NHNH_2$.

"Hidrazino sustituido" se refiere al grupo $-NR^{26}NR^{27}R^{28}$ donde R^{26} , R^{27} , y R^{28} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, carboxil éster, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo sustituido, $-SO_2$ -alquenilo, $-SO_2$ -alquenilo sustituido, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo sustituido, $-SO_2$ -arilo, $-SO_2$ -arilo sustituido, $-SO_2$ -heteroarilo, $-SO_2$ -heteroarilo sustituido, $-SO_2$ -heterocíclico y $-SO_2$ -heterocíclico sustituido y en donde R^{27} y R^{28} están unidos opcionalmente, junto con el nitrógeno enlazado al mismo para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R^{27} y R^{28} no sean ambos hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo $-CN$.

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

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a $-COOH$ o sales de los mismos.

"Carboxil éster" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"(Carboxil éster)amino" se refiere al grupo -NR²⁰-C(O)O-alquilo, -NR²⁰-C(O)O-alquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alqueno, -NR²⁰-C(O)O-alqueno sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquino, -NR²⁰-C(O)O-alquino sustituido, -NR²⁰-C(O)O-arilo, -NR²⁰-C(O)O-arilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heterocíclico, y -NR²⁰-C(O)O-heterocíclico sustituido en donde R²⁰ es alquilo o hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"(Carboxil éster)oxi" se refiere al grupo -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de entre 3 a 14 átomos de carbono y no heteroátomos de anillo y que tienen un anillo sencillo o anillos múltiples que incluyen condensados, enlazados por puentes y sistemas de anillo espiro. Para sistemas de anillo múltiple que tienen anillos aromático y no aromático que no tienen heteroátomos en el anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión es en un átomo de carbono no aromático (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-il). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. "Cicloalquilo C_{u-v}" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono como miembros del anillo. "Cicloalqueno C_{u-v}" se refiere a grupos cicloalqueno que tienen de u a v átomos de carbono como miembros del anillo.

"Cicloalqueno" se refiere a un anillo cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación del anillo >C=C<.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que tienen de 1 a 8, o de 1 a 5, o en algunas realizaciones de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son como se definen en la presente memoria. El término "cicloalquilo sustituido" incluye grupos cicloalqueno sustituidos.

"Cicloalquilo" se refiere a -O-cicloalquilo en donde cicloalquilo es como se define en la presente memoria.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido) en donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente memoria.

"Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo en donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente memoria.

"Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido) en donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente memoria.

"Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

"Guanidino sustituido" se refiere a -NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂ donde cada R²⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y dos grupos R²⁹ unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado al mismo para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R²⁹ no sea hidrógeno, y en donde dichos sustituyentes son como se

definen en la presente memoria.

"Halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a la sustitución de grupos alquilo con 1 a 5 o en algunas realizaciones 1 a 3 grupos halo, p. ej., -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFClBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ y similares, e incluye
5 adicionalmente los grupos alquilo, tales como, perfluoroalquilo en los que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor.

"Haloalcoxi" se refiere a la sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 o en algunas realizaciones 1 a 3 grupos halo, p. ej., -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂Cl, -OCF₃ y similares.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

10 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define en la presente memoria, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, -OR^w, -NR^xR^y y -S(O)_nR^z (donde n es un número entero de 0 a 2), con la comprensión de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxamido o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo,
15 arilo o arilalquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxamido, mono- o di-alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^z es hidrógeno (con la condición de que n sea 0), alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxiethyl, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-metoxietilo, benziloximetilo, 2-cianoetilo y 2-metilsulfonil-etilo. Para cada uno de los anteriores, R^w, R^x, R^y, y R^z puede
20 adicionalmente sustituirse con amino, flúor, alquilamino, di-alquilamino, OH o alcoxi. adicionalmente, el prefijo que indica el número de átomos de carbono (p. ej., C₁-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heteroalquilo exclusivo de las porciones ciano, -OR^w, -NR^xR^y o -S(O)_nR^z.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de entre 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre e incluye un anillo de 5 a 18 miembros o un sistema de anillo que incluye un anillo simple (p. ej., imidazolilo) o anillos múltiples (p. ej., bencimidazol-2-il y bencimidazol-6-il). Para sistemas de anillo múltiple, que incluyen condensados, enlazados por puentes y sistemas de anillo espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (p. ej., 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il). En una realización, el nitrógeno y/o el átomo o átomos del anillo de azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido (N→O), sulfínico o sulfonilo. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo o benzotienilo.

35 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con entre 1 a 8, o en algunas realizaciones de 1 a 5, o de 1 a 3, o de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes definidos para arilo sustituido.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo en donde el heteroarilo es como se define en la presente memoria.

40 "Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido) en donde el heteroarilo es como se define en la presente memoria.

"Heteroarilitio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en donde el heteroarilo es como se define en la presente memoria.

"Heteroarilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido) en donde el heteroarilo es como se define en la presente memoria.

45 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterocicliilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tienen de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye sistemas de anillo sencillo y anillo múltiple que incluyen fusionados, enlazados por puentes y sistemas de anillo espiro. Para sistemas de anillo múltiple que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, el término "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterocicliilo" se aplica cuando hay al menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión es en un átomo de un
50 anillo no aromático (p. ej., 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-ilo, y decahydroquinolin-6-ilo). En una realización, el nitrógeno y/o el átomo o átomos de azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, sulfínico y sulfonilo. Más específicamente el heterocicliilo incluye, pero sin limitación, tetrahydropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazinilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (p. ej., C₃-C₁₀) se
55 refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterocicliilo exclusivo del número de heteroátomos.

"Heterociclo sustituido" o "heterocíclico sustituido" o "heterociclo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos, como se definen en la presente memoria, que están sustituidos con entre 1 a 5 o en algunas realizaciones 1 a 3 de los sustituyentes como se define para cicloalquilo sustituido.

5 "Heterociciloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo en donde el heterociclilo es como se define en la presente memoria.

"Heterociciloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido) en donde el heterociclilo es como se define en la presente memoria.

10 "Heterocicililitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo en donde el heterociclilo es como se define en la presente memoria.

"Heterocicililitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido) en donde el heterociclilo es como se define en la presente memoria.

15 Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenanthrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominada tiomorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahydrofuranilo.

20 "Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Óxido" se refiere a productos que resultan de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos y sulfonas.

25 "Espirocicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común con un grupo alqueno que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ilustra en la siguiente estructura en donde el grupo metileno mostrado a continuación unido a enlaces marcados con líneas onduladas se sustituye con un grupo espirocicloalquilo:



"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente -S(O)₂-.

30 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-alquinilo, -SO₂-alquinilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, -SO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria. El sulfonilo sustituido incluye grupos, tales como, metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

35 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alqueno, -OSO₂-alqueno sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterocíclico, -OSO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

40 "Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil-C(S)- sustituido, alqueno-C(S)-, alqueno-C(S)- sustituido, alquinil-C(S)-, alquinil-C(S)- sustituido, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil-C(S)- sustituido, aril-C(S)-, aril-C(S)- sustituido, heteroaril-C(S)-, heteroaril-C(S)- sustituido, heterocíclico-C(S)- y heterocíclico-C(S)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente memoria.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

50 "Alquililitio" se refiere al grupo -S-alquilo en donde el alquilo es como se define en la presente memoria.

"Alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido) en donde el alquilo sustituido es como se define en la presente memoria.

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

"Tiona" se refiere al átomo (=S).

5 "Tiocianato" se refiere al grupo -SCN.

"Compuesto" y "compuestos" como se usan en la presente memoria se refiere a un compuesto abarcado por la fórmula genérica descrito en la presente memoria, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas y cualquier forma de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, tales como un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato. A menos que se especifique otra cosa, el término adicional incluye los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.

10

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

"Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refiere a esos compuestos, donde los compuestos son como se definen anteriormente, que están enlazados a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Solvato de un compuesto incluye solvatos de todas las formas del compuesto, tal como el óxido, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula genérica y subgenérica divulgada. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos.

15

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que se diferencian en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma estereoisométrica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estequiometría y la separación de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica (véase debate en Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición J. March, John Wiley y Sons, Nueva York, 1992).

20

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que se diferencian en la posición de un protón, tales como, tautómeros enol-ceto e imina-enamina o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo en el anillo unido a un resto -NH- del anillo y a un resto =N- del anillo, tales como, pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles.

25

"Profármaco" se refiere a cualquier derivado de un compuesto de las realizaciones que es capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de las realizaciones o un metabolito activo o residuo del mismo cuando se administra a un paciente. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de una manera tal que las modificaciones pueden escindirse *in vivo* para liberar el compuesto precursor o un metabolito activo. Por ejemplo, los fármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfidrido en un compuesto I está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfidrido libre, respectivamente. Los derivados particularmente favorecidos y los profármacos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de las realizaciones cuando tales compuestos se administran a un paciente (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral para absorberse más fácilmente en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto precursor a un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o sistema linfático) con respecto a las especies precursoras. Los profármacos incluyen éster, amida y carbamato (p. ej., N, N-dimetilaminocarbonilo) formas de grupos funcionales de hidroxilo de compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos de éster incluyen derivados de formato, acetato, propionato, butirato, acrilato y derivados de etilsuccinato. Una visión general de los profármacos se proporciona en T Higuchi y V Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de las A.C.S. Symposium Series y en Edward B Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia.

30

35

40

45

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio. Cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, se forman sales de adición de ácidos de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o se forman con ácidos orgánicos, tales como, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

50

55

También pueden formarse sales cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordinarse con una base orgánica, tal como, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetilamina, N-metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para la administración en un paciente y poseen propiedades farmacológicas deseables. Las sales adecuadas incluyen adicionalmente las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no están definidos de forma explícita en la presente memoria se obtiene nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros se obtienen definiendo los sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (p. ej., arilo sustituido que tienen un grupo arilo sustituido como un sustituyente que es en sí mismo un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados para su inclusión en la presente memoria. En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a -aril sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no están destinadas a incluir patrones de sustitución no permisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto en la materia.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se usa en toda la memoria descriptiva significa que puede ocurrir pero no necesariamente el evento o circunstancia descrita posteriormente, y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesariamente estar presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo está mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

Volviendo de nuevo a las composiciones de la invención, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, posee toxicidades aceptables. Los vehículos o excipientes aceptables incluyen aquellos que son aceptables para uso veterinario así como su uso farmacéutico para seres humanos. Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno y más de uno de tal vehículo o excipiente.

En referencia a los métodos de la presente descripción los siguientes términos se usan con los significados indicados:

Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluyen:

- (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero no experimenta o presenta aún síntomas de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

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

El término "diagnosticar" se refiere a determinar la presencia o ausencia de una enfermedad o afección particular. Adicionalmente, el término se refiere a determinar el nivel o gravedad de una enfermedad o afección particular, así como controlar la enfermedad o afección para determinar su respuesta a un régimen terapéutico particular.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. "Una cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero para tratar.

"Paciente" se refiere a mamíferos e incluye seres humanos y mamíferos no humanos. Los ejemplos de pacientes se incluyen, pero no se limitan a, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y seres humanos.

El término "mamífero" incluye, sin limitación, seres humanos, animales domésticos. (p. ej., perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos) y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos,

perros o monos).

La expresión "resistencia a insulina" puede definirse en general como un trastorno del metabolismo de la glucosa. Más específicamente, la resistencia a insulina puede definirse como la capacidad reducida para ejercer su acción biológica en toda una amplia serie de concentraciones produciendo un efecto biológico menor de lo esperado (véase, p. ej., Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9:387-406 y Flie J, Ann Rev. Med. (1983) 34:145-60). Las personas resistentes a insulina tienen una capacidad reducida para metabolizar apropiadamente la glucosa y responden escasamente, si lo hacen, a terapia de insulina. Las manifestaciones de la resistencia a insulina incluyen activación de insulina insuficiente de captación de glucosa, oxidación y almacenamiento en músculo y represión de insulina inadecuada de lipólisis en tejido adiposo y de producción y secreción de glucosa en el hígado. La resistencia a insulina puede provocar o contribuir al síndrome ovárico poliquístico, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y una diversidad de trastornos adicionales. Con el tiempo, los individuos resistentes a insulina pueden progresar hasta un punto en el que se alcanza un estado diabético.

La expresión "diabetes mellitus" o "diabetes" significa una enfermedad o afección que se caracteriza en general por defectos metabólicos en la producción y utilización de glucosa que da como resultado la incapacidad de mantener niveles de azúcar en sangre apropiados en el cuerpo. El resultado de estos defectos es glucosa en sangre elevada, denominada "hiperglucemia." Dos formas importantes de diabetes son diabetes de Tipo I y diabetes de Tipo II. Como se ha descrito anteriormente, la diabetes de Tipo I es generalmente el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. La diabetes de Tipo II se produce con frecuencia ante niveles normales, o incluso elevados de insulina y puede resultar de la incapacidad de tejidos para responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los pacientes diabéticos de Tipo II son resistentes a insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, porque la secreción de insulina no puede compensar la resistencia de los tejidos periféricos a responder a la insulina. Además, muchos diabéticos de Tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de la homeostasis de la glucosa incluyen tolerancia a la glucosa alterada, que es un estadio metabólico intermedio entre la homeostasis de la glucosa normal y la diabetes, y diabetes mellitus gestacional, que es intolerancia a la glucosa en el embarazo en mujeres sin historial previo de diabetes de Tipo I o de Tipo II.

La expresión "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de anomalías metabólicas incluyendo obesidad abdominal, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Se sabe que estas anomalías están asociadas con un riesgo aumentado de acontecimientos vasculares.

La expresión "obesidad abdominal" se define por un punto de corte de circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, como se recomienda por el tercer informe del panel de expertos del programa de educación de colesterol nacional sobre la detección, evaluación y tratamiento de alto colesterol en sangre en adultos (NCEP/ATP Panel III).

Las directrices para diagnóstico de diabetes de Tipo II, tolerancia a la glucosa alterada y diabetes gestacional se han perfilado por la Asociación de la Diabetes Americana (véase, p. ej., The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol 2 (Supl 1):SS-19).

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

El término "síntoma" de diabetes, incluye, pero no se limitan a, poliuria, polidipsia y polifagia, como se usa en la presente memoria, incorporando su uso común. Por ejemplo, "poliuria" significa el pase de un gran volumen de orina durante un periodo dado; "polidipsia" significa sed crónica, excesiva; y "polifagia" significa alimentación excesiva. Otros síntomas de la diabetes incluyen, p. ej., susceptibilidad aumentada hacia otras infecciones (especialmente infecciones fúngicas y estafilocócicas), náusea y cetoacidosis (producción potenciada de cuerpos de cetona en la sangre).

El término "complicación" de la diabetes incluye, pero sin limitarse a, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares son las complicaciones que dan como resultado en general daño de los vasos sanguíneos pequeños. Estas complicaciones incluyen, p. ej., retinopatía (el deterioro o la pérdida de la visión debido a daño de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño nervioso y problemas en los pies debido a daño de los vasos sanguíneos al sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad de riñón debida a daño de los vasos sanguíneos en los riñones). Las complicaciones macrovasculares son complicaciones que resultan en general de daño de los vasos sanguíneos grandes. Estas complicaciones incluyen, p. ej. enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Enfermedad cardiovascular se refiere a enfermedades de los vasos sanguíneos del corazón. véase, p. ej., Kaplan RM, *et al.*, "Cardiovascular diseases" en Health and Human Behavior, pp. 206-242 (McGraw-Hill, Nueva York 1993). Enfermedad cardiovascular es en general una de varias formas, incluyendo, p. ej., hipertensión (también denominada alta presión sanguínea), enfermedad cardíaca coronaria, ictus y enfermedad cardíaca reumática. La enfermedad vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. Es con frecuencia un estrechamiento de los vasos sanguíneos que portan sangre a los músculos de la pierna y del brazo.

5 El término "aterosclerosis" abarca enfermedades y afecciones vasculares que se reconocen y se entienden por médicos que practican los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular y enfermedad de vasos periféricos son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y están abarcadas por lo tanto por las expresiones "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

El término "antihiperlipidémico" se refiere a la reducción de concentraciones de lípido excesivas en sangre a niveles deseados.

10 El término "modular" se refiere al tratamiento, prevención, supresión, potenciación o inducción de una función o afección. Por ejemplo, los compuestos pueden modular la diabetes de Tipo II aumentando la insulina en un ser humano, suprimiendo de este modo la hiperglucemia.

15 El término "triglicérido" o "triglicéridos" ("TG"), como se usa en la presente memoria, incorpora su uso común. Los TG consisten en tres moléculas de ácidos grasos esterificadas a una molécula de glicerol. Los TG actúan para almacenar ácidos grasos que se usan por células musculares para producción de energía o se captan y se almacenan en tejido adiposo.

20 Debido a que el colesterol y los TG son insolubles en agua, deben empaquetarse en complejos moleculares especiales conocidos como "lipoproteínas" para transportarse en el plasma. Las lipoproteínas pueden acumularse en el plasma debido a la sobreproducción y/o retirada deficiente. Hay al menos cinco lipoproteínas distintas que difieren en su tamaño, composición, densidad y función. En las células del intestino delgado, los lípidos de la dieta se empaquetan en complejos lipoproteicos grandes denominados "quilomicrones", que tienen un alto contenido de TG y bajo contenido de colesterol. En el hígado, los TG y ésteres de colesterol se empaquetan y se liberan al plasma como lipoproteína rica en TG denominada lipoproteína de muy baja densidad ("VLDL"), cuya función primaria es el transporte endógeno de TG realizados en el hígado o liberados por el tejido adiposo. Mediante la acción enzimática, la VLDL puede reducirse y captarse por el hígado o transformarse en la lipoproteína de densidad intermedia ("IDL"). La IDL, a su vez, se capta por el hígado o se modifica adicionalmente para formar lipoproteína de baja densidad ("LDL"). La LDL se capta y se degrada por el hígado, o se capta por un tejido extrahepático. La lipoproteína de alta densidad ("HDL") ayuda a retirar el colesterol de tejidos periféricos en un proceso denominado transporte de colesterol inverso.

30 El término "dislipidemia" se refiere a niveles anómalos de lipoproteínas en plasma sanguíneo incluyendo niveles deprimidos y/o elevados de lipoproteína (p. ej., niveles elevados de LDL y/o VLDL y niveles deprimidos de HDL).

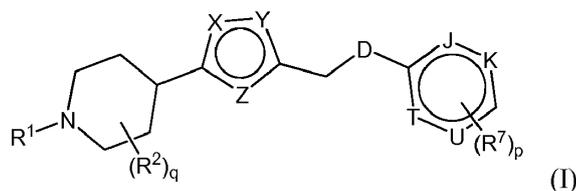
El término "hiperlipidemia" incluye, pero sin limitarse a, los siguientes:

- 35 (1) Hiperquilomicronemia Familiar, un trastorno genético poco común que provoca una deficiencia en una enzima, LP lipasa, que degrada moléculas de grasa. La deficiencia en LP lipasa puede provocar la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la sangre;
- (2) Hipercolesterolemia Familiar, un trastorno genético relativamente común provocado cuando el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen del receptor de LDL que dan como resultado receptores de LDL disfuncionales y/o ausencia de los receptores de LDL. Esto proporciona eliminación ineficaz de LDL por los receptores de LDL dando como resultado niveles de LDL y colesterol total elevados en el plasma;
- 40 (3) Hiperlipidemia Combinada Familiar, también conocida como hiperlipidemia de tipo lipoproteína múltiple es un trastorno heredado en el que los pacientes y sus parientes de primer grado aquejados pueden en diversos momentos manifestar alto colesterol y altos triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL con frecuencia se reducen moderadamente;
- 45 (4) Apolipoproteína Defectuosa Familiar *B-100* es una anomalía genética dominante autosómica relativamente común. El defecto está provocado por una mutación de un único nucleótido que produce una sustitución de arginina por glutamina, que puede provocar afinidad reducida de partículas de LDL por el receptor de LDL. En consecuencia, esto puede provocar niveles de LDL y colesterol total en plasma altos;
- 50 (5) Disbetalipoproteinemia Familiar, también denominada Hiperlipoproteinemia de Tipo III, es un trastorno heredado poco común que da como resultado elevaciones de moderadas a graves de TG en suero y niveles de colesterol con función de apolipoproteína E anómala. Los niveles de HDL son habitualmente normales; y
- (6) Hipertrigliceridemia Familiar, es un trastorno heredado habitual en el que la concentración de VLDL en plasma está elevada. Esto puede provocar niveles de TG de leve a moderadamente elevados (y habitualmente no niveles de colesterol) y puede asociarse con frecuencia con niveles de HDL en plasma bajos.

55 Los factores de riesgo para hiperlipidemia incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes: (1) factores de riesgo de enfermedad, tales como un historial de diabetes de Tipo I, diabetes de Tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de insuficiencia renal; (2) factores de riesgo farmacológicos, que incluyen, píldoras anticonceptivas; hormonas, tales como estrógeno y corticosteroides; ciertos diuréticos; y diversos bloqueadores β ; (3) factores de riesgos dietéticos incluyen consumo de grasa en la dieta por calorías totales mayor de 40 %; consumo de grasas saturadas por calorías totales mayor de 10 %; consumo de colesterol mayor de 300 mg por día; uso de alcohol habitual y excesivo; y obesidad.

- Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, a un Índice de Masa Corporal ("BMI") mayor de 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (BMI es igual a peso (kg)/altura (m²)). La obesidad está ligada a una diversidad de afecciones médicas incluyendo diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes de Tipo II (véase, p. ej., Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181; y Knowler, *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).
- El término "páncreas" se refiere a un órgano glandular en el sistema digestivo y endocrino de vertebrados, incluyendo mamíferos. El páncreas secreta tanto enzimas digestivas como hormonas tales como insulina, GLP-1 y GIP así como otras hormonas.
- El término "islote" o "islote de Langerhans" se refiere a células endocrinas del páncreas que se agrupan entre sí en islotes y secretan insulina en otras hormonas.
- La expresión "célula beta" se refiere a células halladas en el islote de Langerhans que secretan insulina, amilina y otras hormonas.
- La expresión "célula endocrina" se refiere a células que secretan hormonas al torrente sanguíneo. Se encuentran células endocrinas en diversas glándulas y sistemas de órganos del cuerpo incluyendo el páncreas, intestinos y otros órganos.
- La expresión "célula L" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GLP-1.
- La expresión "célula K" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GIP.
- El término "incretina" se refiere a un grupo de hormonas que aumenta la segregación de insulina en respuesta al consumo de alimentos. Las incretinas incluyen GLP-1 y GIP.
- El término "insulina" se refiere a una hormona polipeptídica que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina se une con receptores de insulina en células sensibles a insulina y media en la captación de glucosa. La insulina se usa para tratar diabetes de Tipo I y puede usarse para tratar la diabetes de Tipo II.
- La expresión "GLP-1" o "péptido de tipo glucagón" es una hormona peptídica producida principalmente por células L. GLP-1 aumenta la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón, aumenta la masa de células beta y la expresión de genes de insulina, inhibe la secreción de ácido y el vaciado gástrico en el estómago, y reduce el consumo de alimentos aumentando la saciedad.
- La expresión "GIP" o "péptido inhibidor gástrico" o "polipéptido insulínico dependiente de glucosa" se refiere a una hormona peptídica producida principalmente células K. GIP estimula la secreción de insulina. GIP también tiene efectos significativos en el metabolismo de lípidos.
- La expresión "AMPc" o "AMP cíclico" o "adenosín monofosfato cíclico" se refiere a una molécula de señalización intracelular implicada en muchos procesos biológicos, incluyendo metabolismo de la glucosa y de lípidos.
- El término "agonista" se refiere a un compuesto que se une con un receptor y desencadena una respuesta en una célula. Un agonista imita el efecto de un ligando endógeno, por ejemplo una hormona, y produce una respuesta fisiológica similar a la producida por el ligando endógeno.
- La expresión "agonista parcial" se refiere a un compuesto que se une con un receptor y desencadena una respuesta parcial en una célula. Un agonista parcial produce solamente una respuesta fisiológica parcial del ligando endógeno.
- La presente invención deriva del descubrimiento de compuestos que actúan como agonistas de IC-GPCR2 (Sec. ID 1) usando una exploración basada en células. Se usó una línea celular CHO estable que expresaba IC-GPCR2 bajo el control del promotor de CMV y se midieron los niveles de AMPc en las células usando un ensayo de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo. Con una línea celular CHO parental como un control, pudieron medirse niveles de AMPc aumentados e identificarse compuestos que, como la exenatida, elevan el AMPc en células (véase Tabla de Actividad *In Vitro* en el Ejemplo Biológico 1). Ya que los niveles de AMPc intracelulares elevados en la célula beta aumenta la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa (véase Ejemplos Biológicos 2 y 3), la presente invención es útil para el tratamiento de, entre otros, diabetes de Tipo II y otras enfermedades asociadas con escaso control glucémico. Los nuevos agonistas descritos en la presente invención son activos por vía oral (véase Ejemplo Biológico 3), proporcionando una característica de diferenciación significativa a exenatida. Adicionalmente, la expresión específica de islotes del receptor para los nuevos agonistas de la presente invención (véase Ejemplo Biológico 4) también hace a la presente invención útil para el diagnóstico de, entre otros, diabetes y otras enfermedades asociadas con la salud de células beta.
- En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar diabetes administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV.

Volviendo ahora a los compuestos de Fórmula (I), se representan por la siguiente:



5 En donde las letras X, Y y Z se seleccionan cada una independientemente entre el grupo que consiste en O, N, NR⁸, S y C(R³) y al menos uno de X, Y y Z es O, N, NR⁸ o S; J, K, T y U son cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en C, CH y N; el subíndice p es un número entero de 0 a 4; y el subíndice q es un número entero de 0 a 4.

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

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

20 R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

25 Cada R⁷ de Fórmula (I) se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dicho arilo y grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2 u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros.

30 R⁸ es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

35 Para cada uno de los grupos anteriores, cada R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y arilalquilo C₁₋₄; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dicho R^a y R^b esta opcionalmente sustituido con entre uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -ORⁿ, -OCORⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -N(Rⁿ)₂ y -NRⁿS(O)₂N(Rⁿ)₂, en donde cada Rⁿ es independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ sin sustituir y en donde las porciones arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con entre uno a tres miembros seleccionados entre halógeno, -OR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SR^m, -S(O)_R^m, -S(O)₂R^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -CO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -N(R^m)₂ y -NR^mS(O)₂N(R^m)₂, en donde cada R^m es independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

45 Los compuestos proporcionados en la presente memoria también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos así como isómeros marcados isotópicamente de los mismos. En general, los compuestos útiles en los métodos descritos en la presente memoria son los de la fórmula anterior, en donde el peso molecular del compuesto es menor de 1200, más preferiblemente menor de aproximadamente 1000, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 800 y aún más preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 600.

50 En una realización, un grupo R¹ preferido se selecciona del grupo que consiste en -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SO₂R^a, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R¹ es un sustituyente aromático, R¹ se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo,

triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo, y tetrazolilo sustituido.

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

En una realización, un R^2 preferido se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} y el subíndice q es un número entero de 0 a 2.

10 En otra realización preferida, D es O. En compuestos de Fórmula (I), cuando D es O, un grupo R^1 preferido se selecciona del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido.

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

20 Aún en otra realización de esta descripción es un compuesto de Fórmula (I) en donde J, K, T y U son todos C o CH. En esta realización, un grupo R^1 preferido se selecciona del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido. Además, cuando J, K, T y U son todos C o CH, y R^1 es un sustituyente aromático, p. ej., arilo o heteroarilo, R^1 puede estar sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$.

30 Una realización de esta descripción comprende compuestos de Fórmula (I) en donde el subíndice p es un número entero de entre 1 a 3 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dicho arilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$ y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2.

35 Aún en otro aspecto de esta descripción proporciona compuestos de Fórmula (I) en donde J, K, T y U son todos C o CH. Un grupo R^1 preferido se selecciona del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido; y el subíndice p es un número entero de entre 1 a 3 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_mR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dicho arilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$ y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2. Opcionalmente, R^1 se sustituye con entre uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, $-NO_2$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-S(O)_mR^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$ y $-SO_2NR^aR^b$.

Una realización adicional de los compuestos de la descripción son compuestos de Fórmula (I), en donde al menos uno de J, K, T y U es N. En esta realización, D es O, S o NR^8 .

Una realización preferida de Fórmula (I) proporciona compuestos en donde al menos uno de J, K, T y U es N y D es O.

55 En compuestos de Fórmula (I) cuando al menos uno de J, K, T y U es N y D es O, un grupo R^1 preferido se selecciona del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Cuando R^1 es un sustituyente aromático, R^1 se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo,

piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, triazolilo, triazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido; y el subíndice p es un número entero de entre 1 a 3 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde uno de dichos grupos heterociclo, dicho arilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2. Opcionalmente, R^1 está sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b.

Una realización preferida proporciona compuestos de Fórmula (I) en donde cuando al menos uno de J, K, T y U es N y D es O y R^1 es como se describe en el párrafo anterior, el subíndice p es un número entero de entre 1 a 3 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dichos grupos heterociclo, dicho arilo y grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b y -SO₂NR^aR^b y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2.

Aún en otro compuesto preferido de Fórmula (I) proporciona compuestos en donde J, T y U son todos C o CH y D es O, S, o NR⁸.

Un compuesto incluso más preferido de Fórmula (I) proporciona compuestos en donde J, T y U son todos C o CH y D es O.

Para compuestos de Fórmula (I) cuando J, T, y U son todos C o CH y D es O, el grupo R^7 es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 5 a 6 miembros y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2. Los grupos R^7 preferidos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} , -SOR^a, -SO₂R^a y un grupo heteroarilo de 5 miembros. Incluso grupos R^7 más preferidos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, -CF₃, -SO₂CH₃, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo y en donde el subíndice p es número entero de entre 1 a 2.

En la Fórmula (I), cuando J, T y U son todos C o CH y D es O, los compuestos preferidos son compuestos en donde el grupo R^7 es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 5 miembros y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y en donde el subíndice m es un número entero de entre 0 a 2 y cada R^2 es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} y el subíndice q es un número entero de entre 0 a 2. Los grupos R^7 preferidos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} , -SOR^a, -SO₂R^a y grupo heteroarilo de 5 miembros. Incluso los grupos R^7 más preferidos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, -CF₃, -SO₂alquilo C_{1-3} , imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo y en donde el subíndice p es número entero de entre 1 a 2.

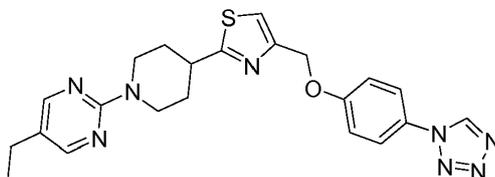
Otra realización de la divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I) en donde cuando J, T y U son todos C o CH y D es O, el grupo R^7 es un miembro como se describe anteriormente y R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-X^1-COR^a$, $-X^1CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, -SO₂R^a, arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Un grupo R^1 preferido se selecciona del grupo que consiste de este arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido. Incluso son compuestos más preferidos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridilo sustituido, pirimidinilo, pirimidilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo sustituido, piridazinilo, piridazinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, imidazolilo, triazolilo, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido, tetrazolilo y tetrazolilo sustituido. Incluso son compuestos aún más preferidos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en pirimidinilo, pirimidilo sustituido, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido y $-X^1-CO_2R^a$ y en donde X^1 es un enlace.

Son compuestos preferidos adicionales de esta descripción, compuestos en los que, J, T y U son todos C o CH; y D es O, X es S, Y es C, Z es N; R^1 se selecciona del grupo que consiste en pirimidinilo, pirimidilo sustituido, piridilo y piridilo sustituido, cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor y tetrazolilo.

Los compuestos de Fórmula (I) se muestran en la sección ejemplo en la presente memoria. Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son los compuestos de los ejemplos 1-210. Los compuestos de Fórmula (I) a los que está dirigida la invención de acuerdo con las reivindicaciones son los ejemplos de los compuestos 52, 76, 77, 95, 148,

162, 170, 171, 182, 184, 185 y 195.

En particular, un compuesto preferido de Fórmula (I) es

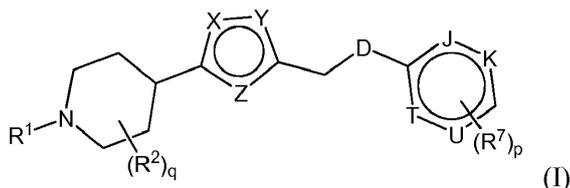


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) se sintetizan de acuerdo con los procedimientos expuestos en las solicitudes en tramitación del mismo propietario de las presentes USSN 11/964,461 y PCT/US2007/088978. Un experto en la materia puede sintetizar fácilmente compuestos de Fórmula (I) como se enseña en estas solicitudes de patente.

10 En un aspecto, esta descripción proporciona un método de tratar una enfermedad o afección seleccionados entre el grupo que consiste en diabetes Tipo I, diabetes Tipo II y síndrome metabólico. El método comprende la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDP IV.

Esta descripción proporciona un método de tratar la diabetes que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DDPIV. La Fórmula (I) es



15 en donde,

D se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR⁸;

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en O, N, NR⁸, S y CR³ y al menos uno de X, Y y Z es O, N, NR⁸ o S;

20 J, K, T y U son cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en C, CH y N;

el subíndice p es un número entero de 0 a 4;

el subíndice q es un número entero de 0 a 4 ;

25 R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, -X¹-COR^a, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SO₂R^a, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada uno de dicho grupo cicloalquilo, grupo heterociclo, grupo arilo y grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con entre 1 a 4 sustituyentes

30 seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo, -CN, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^aR^b, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)₂R^b y -SO₂NR^aR^b u opcionalmente R^a y R^b se combinan para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, y X¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -C(O)- y -C(O)-(CH₂)₁₋₄-, en donde las porciones alifáticas de X¹ están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido y haloalquilo C₁₋₄;

35 cada R² es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -OR^a, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -SOR^aR^b, -SO₂R^a y -SO₂NR^aR^b, y en el que cuando el subíndice q es 2 y R² es alquilo o alquilo sustituido, los dos miembros R² pueden opcionalmente ciclarse para formar un anillo;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

40 cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aS(O)_mR^b, -SO₂NR^aR^b, un grupo heterociclo de 4 a 7 miembros, arilo y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada uno de dichos grupos heterociclos, dichos arilos y grupos heteroarilos están opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN, -NO₂, -OR^a, -NR^aR^b, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^aCONR^aR^b, -S(O)_mR^a, -NR^aSO₂R^b, y -SO₂NR^aR^b y en el que el subíndice m es un número entero de 0 a 2, u opcionalmente R^a y R^b están combinados para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

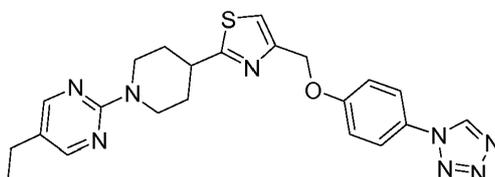
45 R⁸ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

y cada R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y arilalquilo C_{1-4} ; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dicho R^a y R^b está opcionalmente sustituida con entre uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en halo, $-OR^n$, $-OCOR^n$, $-OC(O)N(R^n)_2$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-S(O)_2N(R^n)_2$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-C(O)N(R^n)_2$, $-C(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NR^nC(O)N(R^n)_2$, $-CO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^n$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^n)_2$ y $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$, en donde cada R^n es independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} sin sustituir;

y en donde las porciones arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con entre uno a tres miembros seleccionados entre halógeno, $-OR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SR^m$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^m)_2$ y $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$, en donde cada R^m es independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} sin sustituir; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y en donde el peso molecular de dicho compuesto es menor que 1200.

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son los compuestos de los ejemplos 1-210. Los compuestos de Fórmula (I) a los que está dirigida la invención de acuerdo con las reivindicaciones son los ejemplos de los compuestos 52, 76, 77, 95, 148, 162, 170, 171, 182, 184, 185 y 195.

Un compuesto más preferido es 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La estructura del compuesto se muestra a continuación.



En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar la diabetes que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV.

Los inhibidores de DPP IV útiles en la presente invención son sitagliptina (Merck), vildagliptina (Novartis), BMS-477118 (saxagliptina) (Bristol-Myers Squibb), R1438 (amino-metilpiridina) (Roche), NVP DPP728 (Novartis), PSN9301 (Prosidion), P32/98 (tiozolidida de isoleucina) (Probiobdrug), GSK823093C (Denagliptina) (Glaxo Smithkline), SYR-322 (Alogliptina) (Takeda), NN-7201 (NovoNordisk), ALS2-0426 (Alantos). (Green BD, Flatt PR, Bailey CJ, Dipeptidyl peptidase IB (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of Type II diabetes, Diabetes Vasc Dis Res 2006, 3:159-165) Son inhibidores de DPP IV preferidos sitagliptina, vildagliptina, Denagliptina, saxagliptina y alogliptina. Son inhibidores de CPP4 aún más preferidos sitagliptina y vildagliptina.

El compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se administran en una única dosificación u en dosificaciones separadas. La dosificación única se administra una vez al día o múltiples veces al día. Cuando el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se administran en dosificaciones separadas, las dosificaciones pueden administrarse una vez al día o múltiples veces al día.

En una realización, cuando el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se administran en una única dosificación, el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se formulan como un medicamento en una única píldora, un único comprimido o una única cápsula. Cuando el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se administran en dosificaciones separadas, el compuesto de Fórmula (I) se formula como un medicamento en una píldora, un comprimido o una cápsula y el inhibidor de DPP IV se formula en una píldora o cápsula separada.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV se administran en dosificaciones separadas, el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse primero y el inhibidor de DPP IV puede administrarse a continuación, después de la administración del compuesto de Fórmula (I). Como alternativa, el inhibidor de DPP IV puede administrarse en primer lugar y el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse a continuación, después de la administración del inhibidor de DPP IV. El tiempo entre la primera administración secuencial y la segunda administración puede variarse por un experto en la materia. En una realización, la primera administración (un compuesto de Fórmula (I) o inhibidor de DPP IV), se sigue inmediatamente de la segunda administración (un compuesto de Fórmula (I) o inhibidor de DPP IV). En otra realización, la segunda administración es en un intervalo de 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos o 60 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas después de la primera administración. Otra realización más posibilita la administración a un paciente de un compuesto de Fórmula (I) y/o inhibidor de DPP IV por la mañana seguido de administración al paciente previamente tratado de un compuesto de Fórmula (I) y/o inhibidor de DPP IV por la tarde.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además

etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente por numerosos dispositivos de control de la glucosa disponibles en el mercado que miden la glucosa en sangre a partir de muestras de sangre u orina, o como se enseña en la presente memoria. También puede medirse la glucosa en sangre por glucómetros disponibles en el mercado que no requieren muestras de sangre u orina.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de insulina en sangre en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de insulina en sangre antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de insulina en sangre se miden fácilmente por ensayos de control de insulina bien conocidos que miden la insulina de muestras de sangre u orina, o como se enseña en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para aumentar los niveles de incretinas en sangre en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. Las incretinas son GLP-1 y GIP. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de incretina en sangre antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de incretina en sangre se miden fácilmente por ensayos de control de incretina bien conocidos, o como se enseña en la presente memoria.

Otro aspecto más de la presente divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de triglicéridos en sangre en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de triglicéridos en sangre antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV. Los niveles de triglicéridos en sangre se miden fácilmente por numerosos dispositivos disponibles en el mercado que miden los niveles de triglicéridos en sangre a partir de muestras de sangre.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona métodos para reducir el vaciado gástrico en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de incretina en sangre antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de incretina en sangre se miden fácilmente por ensayos de control de incretina bien conocidos, o como se enseña en la presente memoria.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona métodos para aumentar la producción de insulina en las células de islotes de un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir la producción de insulina en células de islotes o las células beta del páncreas antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. La producción de insulina de islotes y células beta se mide fácilmente por ensayos bien conocidos, o como se enseña en la presente memoria.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona métodos para conservar la función de los islotes en un sujeto administrando un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir la función de islotes o la capacidad de células beta para producir insulina antes y después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV. La producción de insulina de islotes y células beta se mide fácilmente por ensayos bien conocidos, o como se enseña en la presente memoria.

Composiciones y Métodos de Tratamiento

De acuerdo con la presente divulgación una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV puede usarse para la preparación de una o más composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de diabetes de Tipo II y/o la reducción del nivel de glucosa en plasma. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV puede usarse para la preparación de una o más composiciones farmacéuticas útiles para tratar otras indicaciones que incluyen diabetes como un componente, tal como síndrome metabólico, así como indicaciones que pueden mejorarse como resultado de producción de insulina aumentada (tal como los estadios tempranos de diabetes de Tipo I).

Las composiciones de la divulgación pueden incluir compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un precursor hidrolizable de los mismos. En general, el compuesto se mezcla con vehículos o un excipiente o excipientes adecuados en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por una "dosis terapéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", o, indistintamente, "dosis farmacológicamente aceptable" o "cantidad farmacológicamente aceptable", se entiende que estará presente una cantidad suficiente del compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para conseguir un resultado

deseado, p. ej., aliviar un síntoma o complicación de la diabetes de Tipo II.

Los compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV que se usan en los métodos de la presente divulgación pueden incorporarse en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante combinación con vehículos o diluyentes apropiados, farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, suspensiones, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Los compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV pueden formularse en una única composición que contiene un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV. Como alternativa, el compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV puede formularse en formulaciones farmacéuticas separadas y fabricarse en una única píldora, comprimido o cápsula que separa físicamente el compuesto de Fórmula (I) y el inhibidor de DPP IV. La administración de los compuestos puede conseguirse de diversas maneras incluyendo administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica y/o intratraqueal. Además, el compuesto puede administrarse de una manera local en lugar de sistémica, en una formulación de depósito o de liberación sostenida.. Además, los compuestos pueden administrarse en un liposoma.

Están disponibles en el mercado inhibidores de DPP IV. En particular, la sitagliptina es un producto farmacéutico aprobado comercializado como Januvia™, y vildagliptina es un producto farmacéutico aprobado comercializado como Galvus™.

Los compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes, y comprimirse en comprimidos, o formularse como elixires o soluciones para administración oral conveniente, o administrarse por las vías intramuscular o intravenosa. Los compuestos pueden administrarse por vía transdérmica, y pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida y similares.

Se encuentran formulaciones adecuadas para uso en la presente invención en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17ª ed.), que se incorporan en la presente memoria por referencia. Además, para una breve revisión de métodos para suministro farmacológico, véase, Langer, Science (1990) 249:1527-1533. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden fabricarse de una manera que conocen los expertos en la materia, es decir, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, composición de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y no son de ningún modo limitantes.

Para inyección, el compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV puede formularse en preparaciones disolviendo, suspendiendo o emulsionándolos en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales o otros similares, glicéridos de ácido alifático sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. Preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa se usan penetrantes apropiados para la barrera para permear en la formulación. Dichos penetrantes se conocen en general en la técnica.

Para administración oral, los compuestos de Fórmula (I) e inhibidores de DPP IV pueden formularse fácilmente combinando con vehículos farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingesta oral por un paciente para tratar. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral mezclando los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir atenuantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcares concentradas, que pueden contener opcionalmente, goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, compuestas de gelatina y un plastificante, tal como, glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o esterato de magnesio y, opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos

adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deberían ser en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

5 Para administración bucal, las composiciones pueden tomar forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

10 Para administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o de inhaladores de polvo seco sin propulsor. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad a medida. Las cápsulas y cartuchos de, p. ej., gelatina para su uso en un inhalador o insuflador puede formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

15 Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección de embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o de dispersión.

20 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas adecuadas. Los disolventes lipófilos o vehículos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua sin pirógenos estéril, antes de sus uso.

30 Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, carbowax, polietilenglicoles u otros glicéridos todos los cuales se funden a temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

35 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción larga pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

40 Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportadores de suministro para fármacos hidrófobos. En una realización preferida en la actualidad, pueden emplearse liposomas de larga circulación, es decir, sigilosos. Dichos liposomas se describen en general en Woodle, *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.013.556. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por medio de liberación controlada y/o dispositivos de suministro tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.899; 45 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719.

50 Ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido ("DMSO") también pueden emplearse, aunque habitualmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos tipos de materiales de liberación sostenida y se conocen bien por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo en su naturaleza química, liberar los compuestos durante varias horas hasta más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes de fase sólida o gel adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del criterio del médico que la recete. La determinación de una cantidad eficaz está dentro

de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en la presente memoria.

Para cualquier compuesto usado en el método de la presente divulgación una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, modelos animales o microdosificación de sujetos humanos.

Además, la toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., determinando la DL₅₀, (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren compuestos que muestren altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación que no es tóxico para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos queda preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y dosificación pueden seleccionarse por el médico individual a la vista de la condición del paciente. (véase, p. ej., Fingl, *et al.*, 1975 En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, C. 1).

La cantidad del compuesto activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención, pueden, por ejemplo, contener preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 y aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por cada administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg del sujeto por cada administración, y dicha terapia puede extenderse durante varias semanas o meses, y en algunos casos años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se trate; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como se entiende bien por los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día, o, múltiples veces al día, o una cápsula de liberación temporalizada o comprimido tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de principio activo. El efecto de liberación temporalizada puede obtenerse por materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, por cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como resultará evidente para los expertos en la materia. Además, se indica que el especialista clínico o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

La dosificación de un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV pueden dosificarse al mismo tiempo, en un intervalo de varios minutos, o separados por horas. Como ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) e inhibidor de DPP IV puede dosificarse juntos por la mañana, sin dosificación adicional durante el resto del día. Como alternativa, por la mañana, un compuesto de Fórmula (I) y un inhibidor de DPP IV se dosifican seguidos de una segunda dosis de un compuesto de Fórmula (I) y/o un inhibidor de DPP IV por la tarde o después una comida.

Puede ser necesario administrar dosificaciones del compuesto de Fórmula (I) y/o inhibidor de DPP IV una vez al día, o más de una vez al día, o antes o después de una comida, como resultará evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que el especialista clínico o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Además, la presente divulgación proporciona kits con dosis unitarias de los compuestos de Fórmula (I) y/o inhibidor de DPP IV, en dosis bien orales o bien inyectables. Además de los recipientes que contienen las dosis unitarias habrá un prospecto informativo que describe el uso y los beneficios consiguientes de los fármacos en el tratamiento de la diabetes de Tipo II, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico y/o sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados respectivos. Son dosis unitarias y compuestos preferidos los descritos anteriormente en la presente memoria.

Para las composiciones, los métodos y kits proporcionados anteriormente, un experto en la materia entenderá que

son compuestos preferidos para su uso en cada uno los compuestos que se han indicado anteriormente como preferidos.

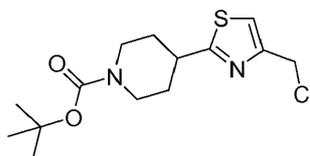
Ejemplos

5 **Métodos Generales:** Todas las operaciones que implican materiales sensibles a la humedad y/o oxígeno se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco en vidrio secado previamente. A menos que se notifique otra cosa, se obtuvieron materiales a partir de fuentes disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional.

10 La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice 60 E. Merck (240-400 mesh) de acuerdo con el protocolo de Still, Kahn, y Mitra (*J. Org. Chem.* (1978) 43, 2923). Se realizó una cromatografía de capa fina usando placas recubiertas adquiridas de E. Merck (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) y las manchas se visualizaron con luz ultravioleta seguido de un reactivo de tinción apropiado.

15 Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN") en un espectrómetro de resonancia Varian Inova-400. Los desplazamientos químicos RMN ¹H se dan en partes por millón (δ) campo abajo de tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal de disolvente residual (CHCl₃=δ 7,24, DMSO = δ 2,50) como patrón interno. La información RMN ¹H se tabula en el siguiente formato: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constante o constantes de acoplamiento (J) en Hercios, y, en casos seleccionados, asignación de posición. El prefijo app se aplica ocasionalmente en los casos donde la verdadera señal de multiplicidad está sin resolver y a indica que la señal en cuestión está ampliada.

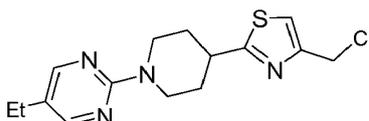
Preparación del Intermedio 1: *tert*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



20 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (4,9 g, 20 mmol) en acetona (80 ml) se le añadió 1,3-dicloroacetona (3,3 g, 26 mmol), MgSO₄ (3,6 g, 30 mmol) y MgCO₃ (1,68 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo con EtOAc (150 ml). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5 %, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,20 (1H, s), 4,67 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

25

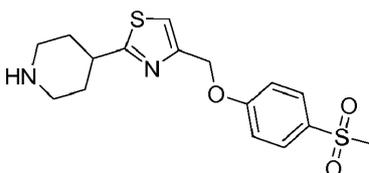
Preparación del Intermedio 2: 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina



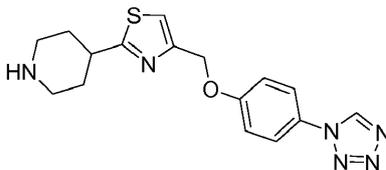
El Intermedio 2 se preparó de manera análoga al Intermedio 1 anterior.

30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,45 (2H, d), 7,62 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,24 (2H, m), 2,52 (2H, c), 2,15 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,17 (3H, m).

Preparación del Intermedio 3: 4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

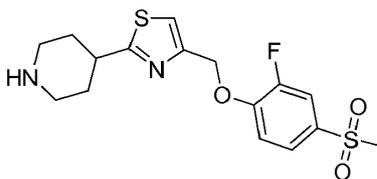


35 Una solución del *tert*-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (615 mg, 1,36 mmol) en metanol (10 ml) se trató con 10 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se retiraron todos los disolventes al vacío para proporcionar el producto deseado como una sal HCl.

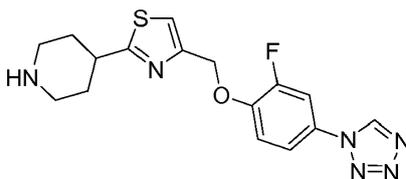
Preparación del Intermedio 4: 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

El **Intermedio 4** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,01 (3H, m), 2,54 (3H, m), 1,92 (2H, m), 1,54 (2H, m).

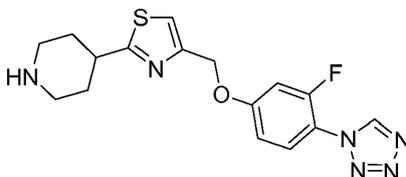
Preparación del Intermedio 5: 4-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

El **Intermedio 5** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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

10

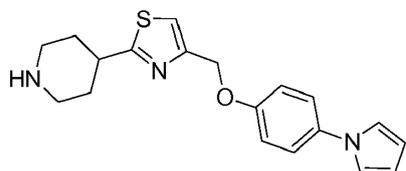
El **Intermedio 6** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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

El **Intermedio 7** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

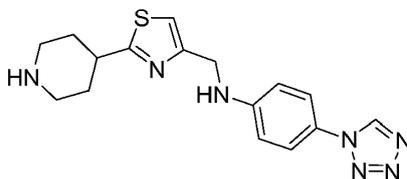
15 Preparación del Intermedio 8: 4-[4-(2,6-Difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

El **Intermedio 8** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

Preparación del Intermedio 9: 4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

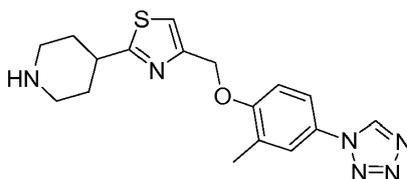
El **Intermedio 9** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



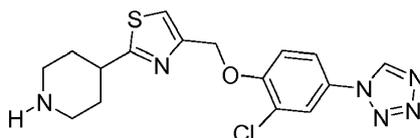
El **Intermedio 10** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

5 **Preparación del Intermedio 11: 4-[4-(2-Metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina**



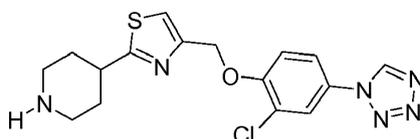
El **Intermedio 11** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



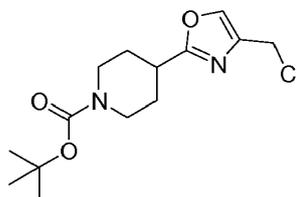
10 El **Intermedio 12** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



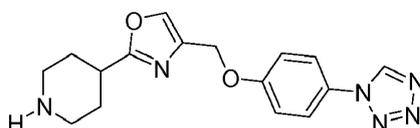
El **Intermedio 13** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

Preparación del Intermedio 14: *tert*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



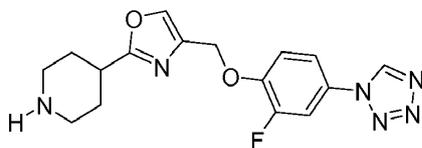
15 Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (800 mg, 2,84 mmol) (obtenido por reducción del *tert*-butil éster del ácido 4-(4-etoxicarbonil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico que se sintetizó de acuerdo con la Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2006/0135501 A1), TsCl (812 mg, 4,26 mmol) y trietilamina (1 ml, 752 mg, 7,44 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5 %, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,53 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

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



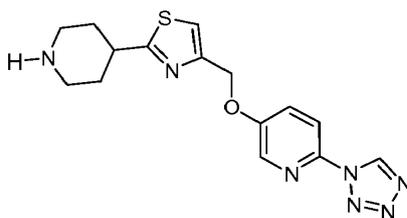
El **Intermedio 15** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



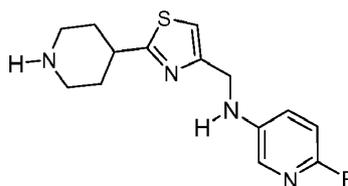
El **Intermedio 16** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



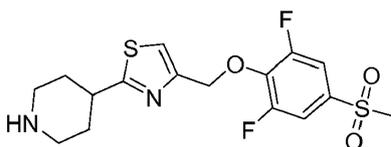
El **Intermedio 17** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



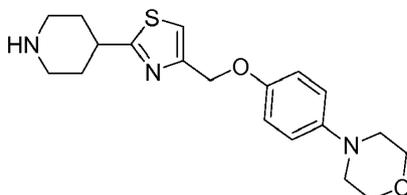
10 El **Intermedio 18** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

Preparación del Intermedio 19: 4-[4-(2, 6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



El **Intermedio 19** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

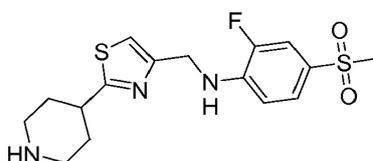
Preparación del Intermedio 20: 4-[4-(2-Piperidin-4-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-morfolina



15

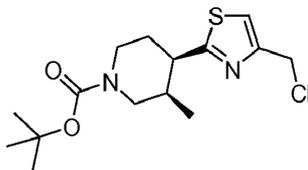
El **Intermedio 20** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

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



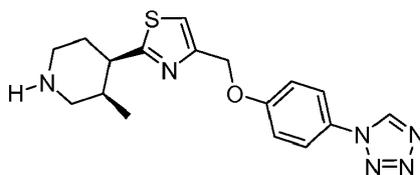
El **Intermedio 21** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

Preparación del Intermedio 22: *terc*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-metil-piperidin-1-carboxílico



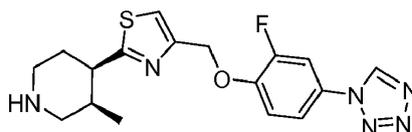
5 El **Intermedio 22** se preparó de manera análoga al **Intermedio 1** anterior.

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



El **Intermedio 23** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

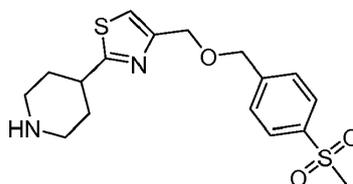
Preparación del Intermedio 24: 4-[4-(2-Fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidina



10

El **Intermedio 24** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

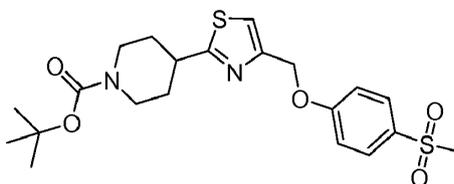
Preparación del Intermedio 25: 4-[4-(4-Metanosulfonyl-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



El **Intermedio 25** se preparó de manera análoga al **Intermedio 3** anterior.

15 **Ejemplo 1**

***Ter*c**-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



20

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 1**, 463 mg, 1,46 mmol), 4-metanosulfonyl-fenol (252 mg, 1,46 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2,92 mmol) en acetona (25 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, el sólido se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para proporcionar el producto deseado. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,21 (2H, a), 3,17 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,88 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,47 (9H, s).

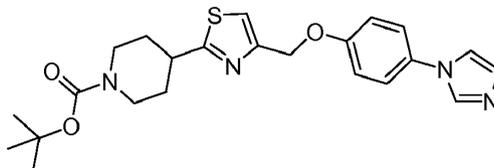
25

Los compuestos en los **Ejemplos 2-19** se sintetizaron a partir del éster *terc*-butilico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 1**), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (**Intermedio 2**), *terc*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 14**) o con el correspondiente fenol, tiofenol, amina o anilina de una manera similar a la que se describe en el **Ejemplo 1**. Un experto en la materia

de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (p. ej., DMF, CH₃CN); temperatura, base (p. ej., NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

5 Ejemplo 2

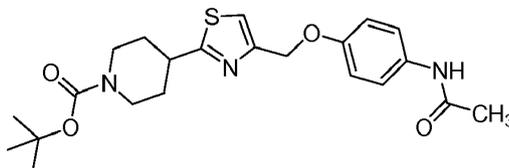
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,54 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,15 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,05 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

10 Ejemplo 3

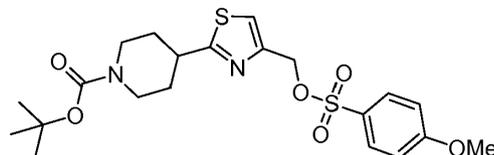
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-acetilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



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

15 Ejemplo 4

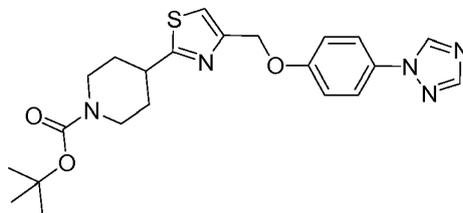
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metoxi-bencenosulfoniloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



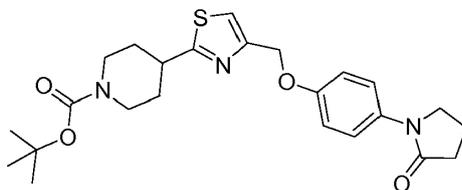
RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,60 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,24 (1H, s), 6,91 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,50 (2H, s), 4,10 (2H, m), 3,85 (3H, s), 2,99 (1H, m), 2,82 (2H, m), 1,89~1,92 (2H, m), 1,53~1,57 (2H, m), 1,46 (9H, s).

20 Ejemplo 5

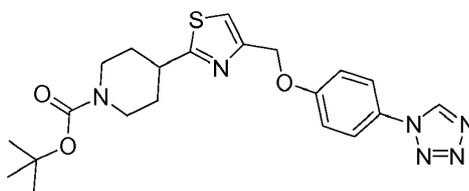
Terc-butil éster del ácido 4-[4-[4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



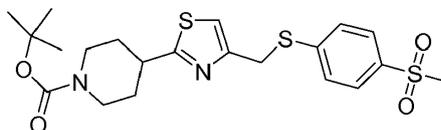
RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,47 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,58 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,21 (2H, s), 4,2 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 6**Terc-butil éster del ácido 4-{4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico**

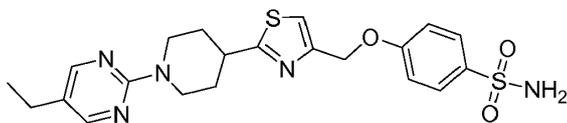
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,50 (2H, d), 7,20 (1H, s), 6,98 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,81(2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,16 (4H, m), 1,73(2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 7**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

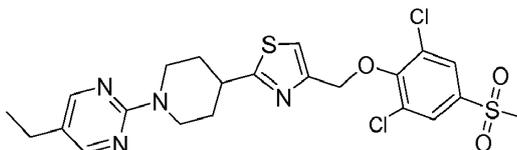
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,94 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,20 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,49 (9H, s).

Ejemplo 8**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

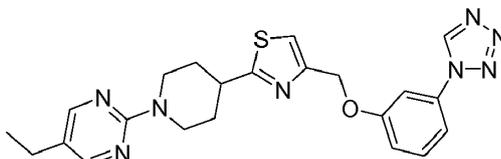
15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,7 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, s), 4,24 (2H, s), 4,3 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,78 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 9**4-{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi}-bencenosulfonamida**

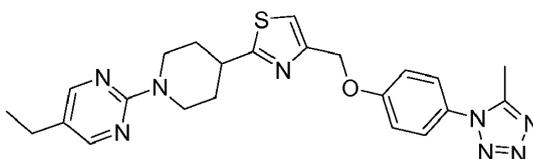
20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,24 (2H, s), 7,73 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,20 (4H, m), 5,18 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,53 (3H, m).

Ejemplo 10**2-{4-[4-(2,6-Dicloro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina**

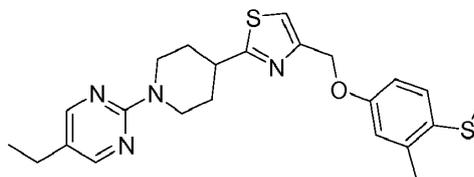
25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,23 (2H, s), 7,99 (2H, s), 7,68 (1H, s), 5,20 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,40 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,15 (3H, m).

Ejemplo 11**5-Etil-2-{4-[4-(3-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

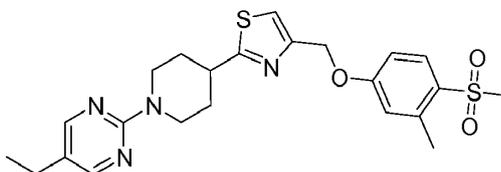
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,05 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,10 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 12**5-Etil-2-(4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenoximetil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,38 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,47 (2H, c, J = 7,8 Hz), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 13**5-Etil-2-{4-[4-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

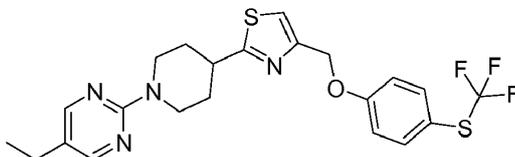
15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,23 (2H, s), 7,56 (1H, s), 7,16 (1H, m), 6,90 (1H, m), 6,86 (1H, m), 5,06 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,55 (4H, m), 3,01 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,09 (3H, m).

Ejemplo 14**5-Etil-2-{4-[4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

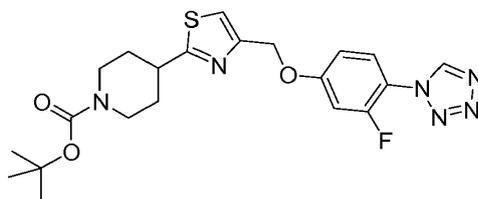
20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,13 (2H, s), 7,91 (1H, m), 7,20 (1H, s), 6,85 (2H, m), 5,14 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,23 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,13 (3H, m).

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

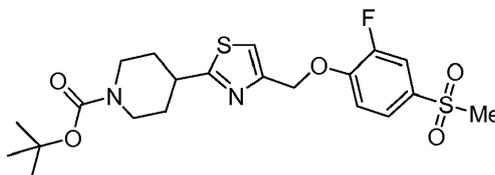
25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,23 (2H, s), 7,64 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,03 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,40 (2H, c), 2,09 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,12 (3H, t).

Ejemplo 16**5-Etil-2-[4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

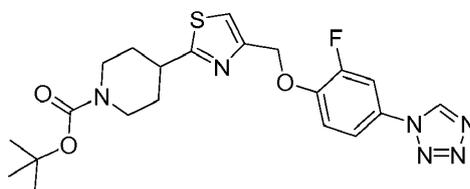
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,23 (2H, s), 7,63 (3H, m), 7,18 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,40 (2H, c), 2,08 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,13 (3H, t).

Ejemplo 17**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

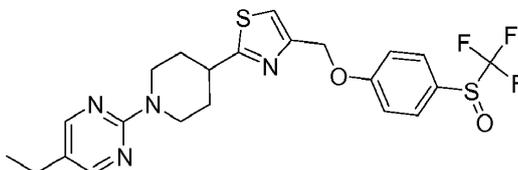
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,04 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,01 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Ejemplo 18**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,79 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,57 (1H, m), 5,31 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,39 (9H, s).

Ejemplo 19**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

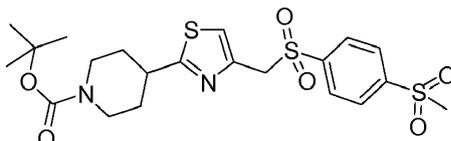
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 20**5-Etil-2-[4-[4-(4-trifluorometanosulfinil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

A una solución de 5-etil-2-[4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina (**Ejemplo 16**) en DCM a temperatura ambiente se le añadió ácido 3-cloro-bencenocarboxílico (2 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 1,5 horas y se añadió una porción adicional del ácido 3-cloro-bencenocarboxílico (1 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico; la fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,40 (2H, s), 7,58 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,02 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,74 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,22 (4H, m), 1,24 (3H, m).

Ejemplo 21

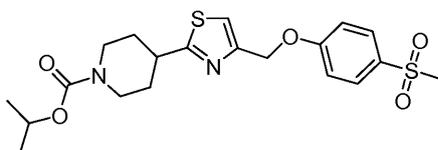
10 Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonilmetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



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

Ejemplo 22

20 Isopropil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

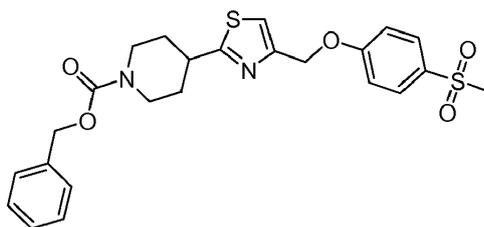


A la sal HCl (**Intermedio 3**, 43 mg, -0,12 mmol) de 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina se le añadieron 3 ml de THF, seguido de cloroformato de isopropilo (solución 1,0 M en tolueno, 0,15 ml, 0,15 mmol) y Et₃N (0,05 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se repartió entre EtOAc y H₂O. Después de la concentración de la fase orgánica al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (40-70 %) para dar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,92 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,90 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,23 (6H, d, *J* = 6,4 Hz).

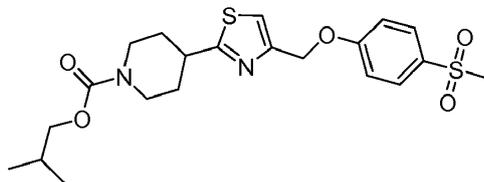
Los compuestos en los **Ejemplos 23-46** se sintetizaron a partir de uno de los **Intermedios 3-13** o **Intermedios 15-25** con el correspondiente cloruro de sulfonilo, bromuro de alquilo, cloroformato, cloruro de ácido, cloruro de carbamilo o isocianato de una manera similar a la que se describe en el **Ejemplo 22**. Un experto en la materia de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (*p. ej.*, DMF, CH₃CN); temperatura, base (*p. ej.*, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 23

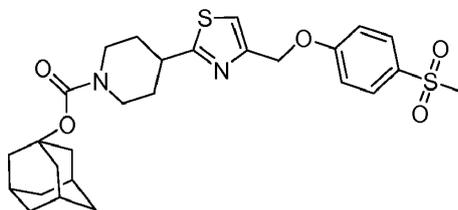
Bencil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



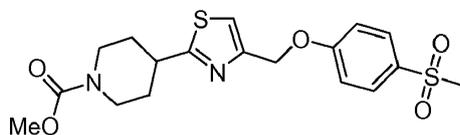
RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,31-7,37 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,22 (2H, s), 5,14 (2H, s), 4,29 (2H, m), 3,16-3,22 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,96 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m).

Ejemplo 24**Isobutil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

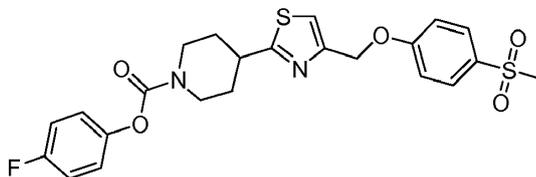
- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,87 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,93 (6H, d, *J* = 6,6 Hz).

Ejemplo 25**Adamantan-1-il éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

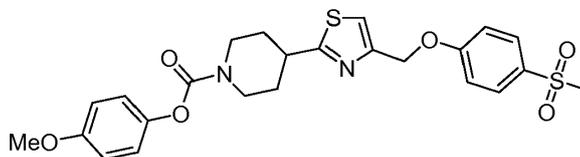
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,89 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,05~2,17 (11H, m), 1,62~1,79 (8H, m).

Ejemplo 26**Metil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,22 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,14~3,17 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,94 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,70~1,80 (2H, m).

Ejemplo 27**4-Fluoro-fenil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

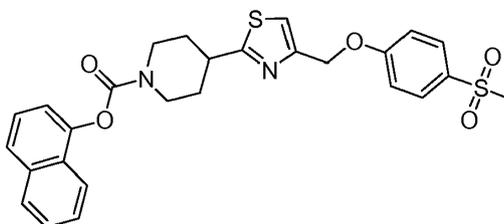
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,01-7,09 (5H, m), 5,24 (2H, s), 4,37 (2H, m), 3,23~3,27 (1H, m), 3,19 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Ejemplo 28**4-Metoxi-fenil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,38 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,15~3,28 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,19 (2H, m), 1,87 (2H, m).

Ejemplo 29

Naftalen-1-il éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

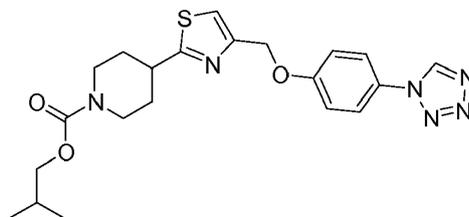


5

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,88 (4H, m), 7,72 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,29 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,64 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,27 (2H, m), 2,00 (2H, m).

Ejemplo 30

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

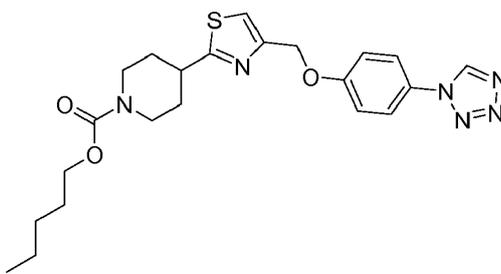


10

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,14 (2H, d), 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, a), 3,85 (2H, d), 3,18 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (2H, m), 0,91 (6H, d).

Ejemplo 31

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

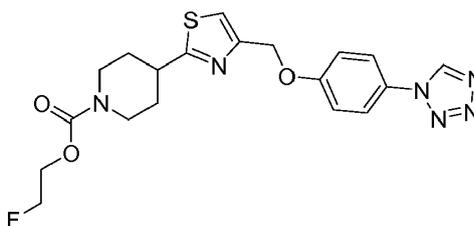


15

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, a), 4,09 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,35 (4H, m), 0,91 (3H, m).

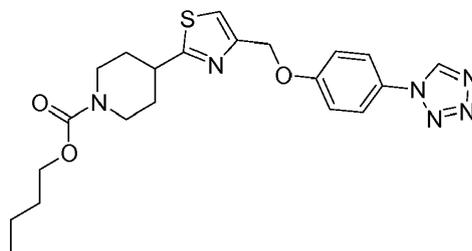
Ejemplo 32

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

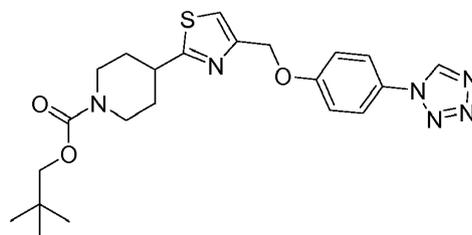


20

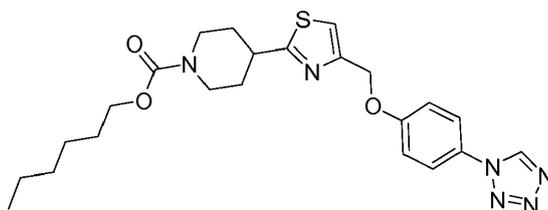
RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,97 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,70-4,30 (6H, m), 3,22 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Ejemplo 33**Butil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

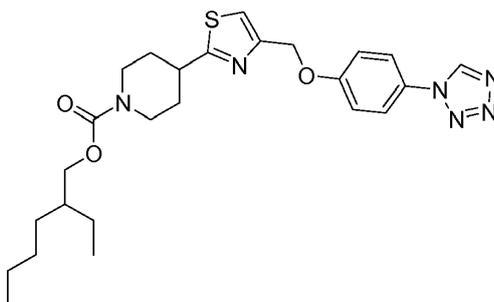
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,01 (1H, s), 7,64 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, m), 4,10 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* = 7,4 Hz).

Ejemplo 34**2,2-Dimetil-propil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

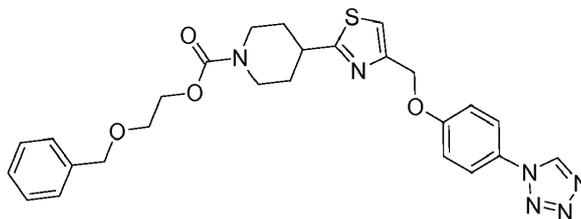
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,00 (1H, s), 7,56 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,21 (1H, s), 7,08 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,14 (2H, s), 4,17 (2H, a), 3,69 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,73 (2H, m), 0,86 (9H, s).

Ejemplo 35**Hexil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

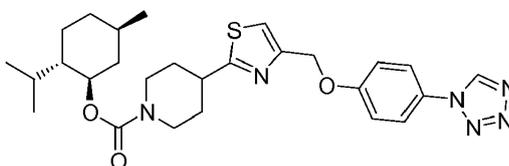
15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,06 (1H, s), 7,65 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,27 (2H, a), 4,09 (2H, t), 3,21 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,33 (6H, m), 0,89 (3H, m).

Ejemplo 36**2-Etilhexil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

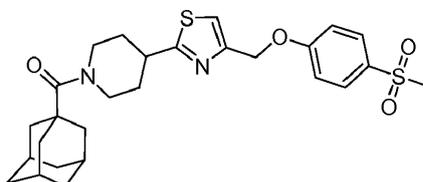
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,98 (1H, s), 7,58 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,10 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,17 (2H, s), 4,19 (2H, a), 3,95 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,35-1,20 (8H, m), 0,90-0,80 (6H, m).

Ejemplo 37**2-Benciloxi-etil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

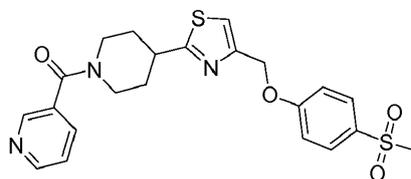
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,98 (1H, s), 7,57 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,30-7,20 (6H, m), 7,11 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,17 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,25-4,20 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,73 (2H, m).

Ejemplo 38**2-Isopropil-5-metil-ciclohexil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

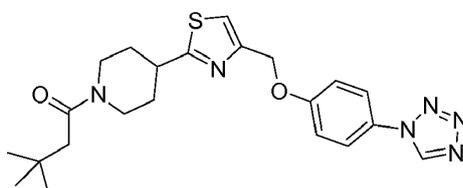
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,97 (1H, s), 7,58 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,21 (2H, a), 3,13 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,05-0,70 (23H, m).

Ejemplo 39**Adamantan-1-il-{4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,61 (2H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,93-3,00 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,02~2,04 (9H, m), 1,70~1,80 (8H, m).

Ejemplo 40**{4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona**

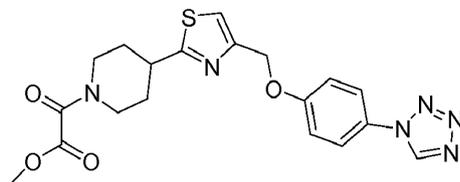
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,69 (2H, m), 7,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,79 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,24 (2H, s), 4,79 (2H, a), 3,86 (2H, a), 3,31 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 41**3,3-Dimetil-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona**

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

Ejemplo 42

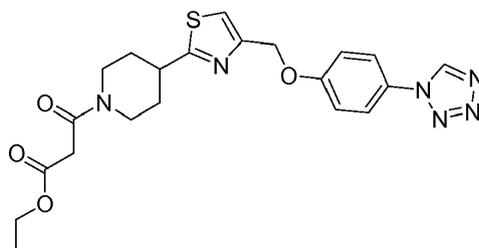
5 Metil éster del ácido oxo-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acético



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

Ejemplo 43

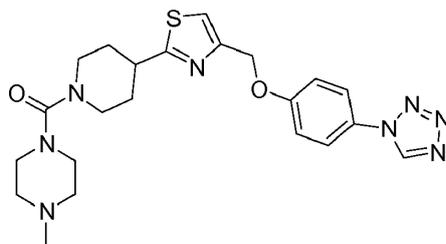
10 Etil éster del ácido 3-oxo-3-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propiónico



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

Ejemplo 44

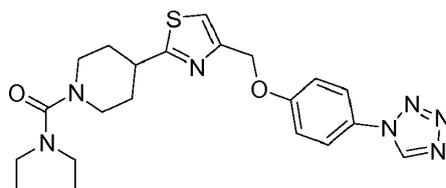
15 (4-Metil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona



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

Ejemplo 45

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



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

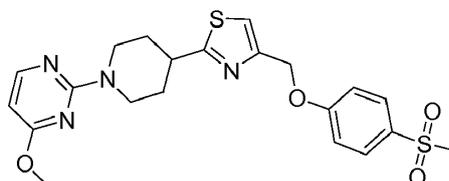
Ejemplo 46**Etilamida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

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

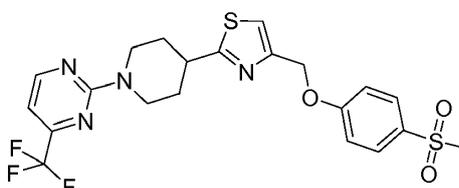
Ejemplo 47**2-[4-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

10 Una mezcla de hidrocloreto de 4-[4-(4-metilsulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (100 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidina (30 mg, 1,1 equiv.) y diisopropiletilamina (122 mg, 4 equiv.) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 60 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,32 (2H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,49 (1H, *t*, *J* = 4,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,89 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,06 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).

15 Los compuestos en los **Ejemplos 48-77** se sintetizaron a partir de uno de los **Intermedios 3-13** o **Intermedios 15-25** con el correspondiente 2-cloropirimidina sustituido, 2-yodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluoropiridina, 2-metanosulfonyl-pirimidina, 2-cloropirazina, 2-cloropiridazina u otros heterociclos adecuados de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 47**. Un experto en la materia de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (tal como DMF, CH₃CN); temperatura, base (tal como, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 48**2-[4-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-4-metoxi-pirimidina**

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,06 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,98 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 5,24 (2H, s), 4,88 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,31 (1H, m), 3,04 (5H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

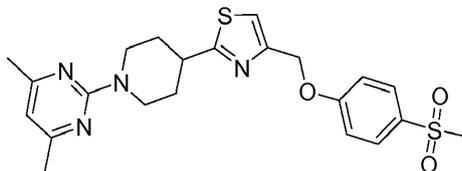
Ejemplo 49**2-[4-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina**

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,76 (1H,

d, *J* = 4,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,24 (2H, m), 1,84 (2H, m).

Ejemplo 50

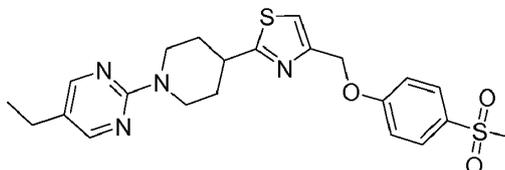
2-{4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-4,6-dimetil-pirimidina



- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,27 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,99 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,19 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 51

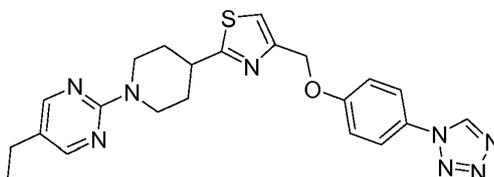
5-Etil-2-{4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Ejemplo 52

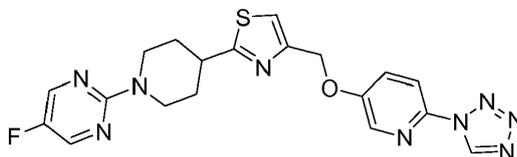
5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Ejemplo 53

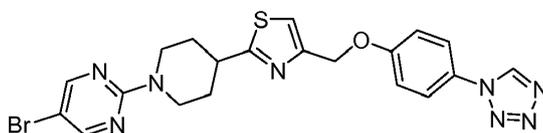
5-Fluoro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,07 (1H, s), 8,43 (2H, s), 8,41 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz), 7,71 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,58 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,59 (2H, m).

Ejemplo 54

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

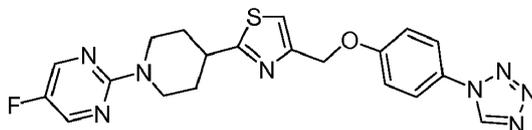


RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,29 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,81 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Ejemplo 55

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

5

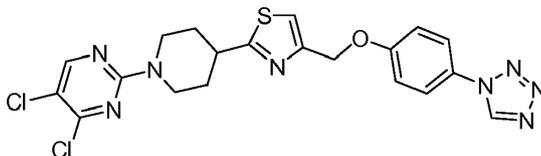


^1H (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,83 (2H, m).

Ejemplo 56

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

10

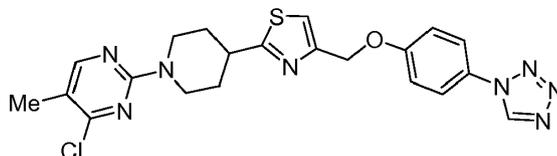


RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,98 (2H, m).

Ejemplo 57

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

15

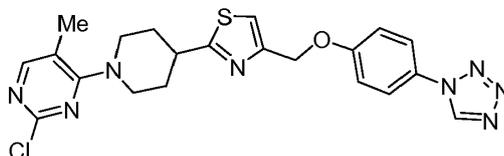


RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,80 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 58

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

20

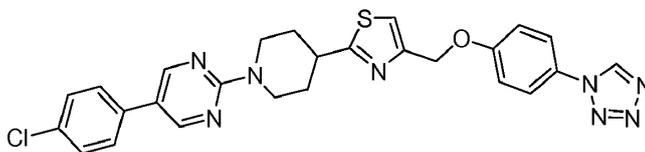


RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,92 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (2H, m).

Ejemplo 59

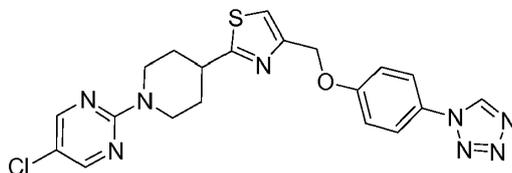
5-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

25

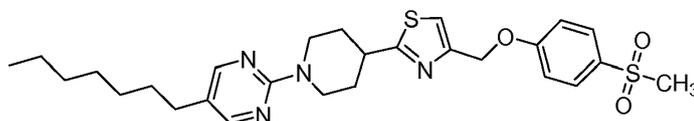


RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,97 (1H, s), 8,71 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,48 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,66

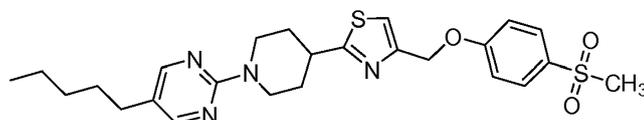
(2H, m).

Ejemplo 60**5-Cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

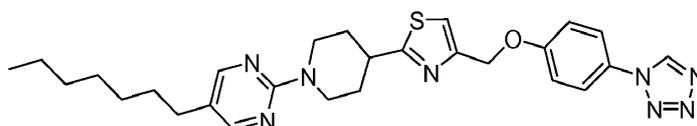
- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,23 (2H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 61**5-Heptil-2-{4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

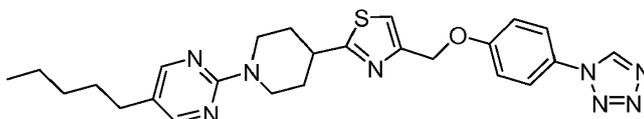
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, *J* = 7,4 Hz), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 62**2-{4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-pentil-pirimidina**

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (2H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,42 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 63**20 5-Heptil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

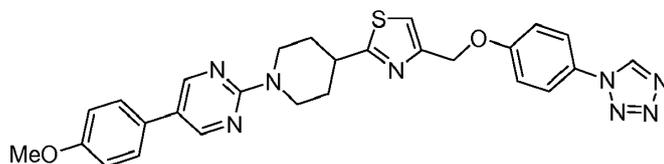
- RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,28 (8H, m), 0,87 (3H, t).

25 Ejemplo 64**5-Pentil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

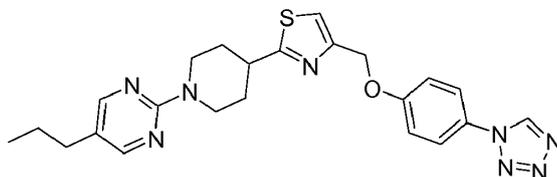
- 30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,60 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,30 (4H, m), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 65**5-Metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

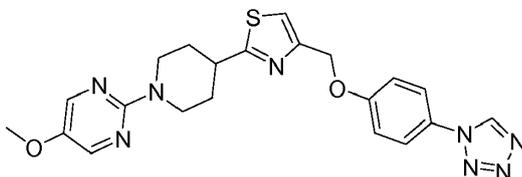
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,94 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,82 (2H, d), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 66**5-(4-Metoxi-fenil)-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (1H, s), 8,52 (s, 2H), 7,61 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,41 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,99 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,24 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,12 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Ejemplo 67**5-Propil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,9 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,4 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,58 (2H, m), 0,94 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

Ejemplo 68**5-Metoxi-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,11 (2H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,74 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,31 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,82 (2H, m).

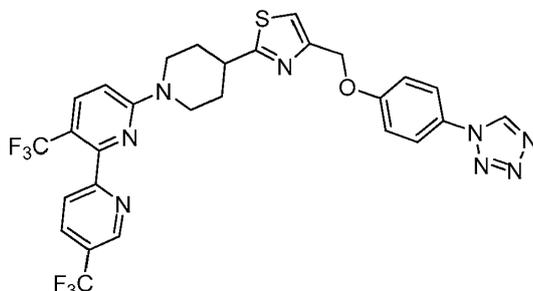
Ejemplo 69**5'-Metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo**

25

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,18 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,33 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,89 (2H, m).

Ejemplo 70

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

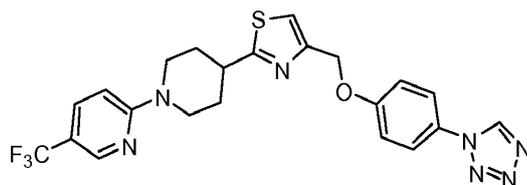


5

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

Ejemplo 71

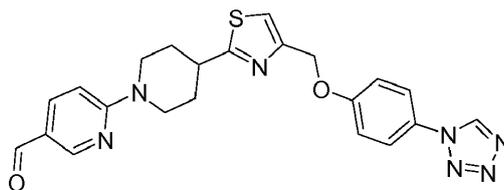
10 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



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

Ejemplo 72

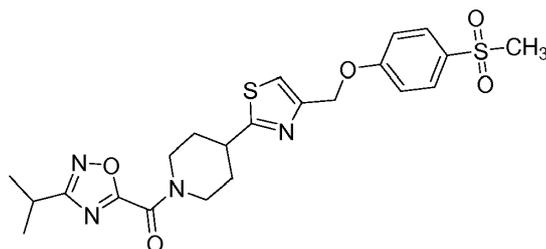
15 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbaldehido



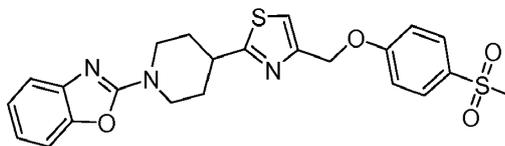
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 2$ Hz), 7,8 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,2 (2H, s), 4,58 (2H, d), 3,41 (1H, m), 3,17 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,65 (2H, m).

20 Ejemplo 73

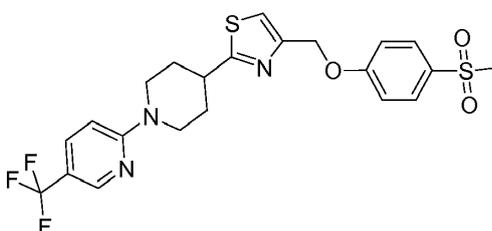
1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina



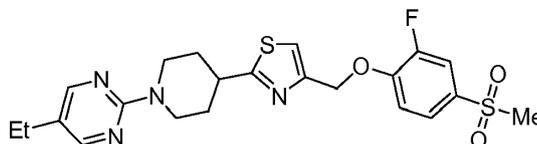
RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,87 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,11 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,76-4,68 (1H, m), 4,26-4,18 (1H, m), 3,4-3,3 (2H, m), 3,2-3,04 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,32-2,2 (2H, m), 2,00-1,86 (2H, m), 1,36 (6H, d, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 74**2-[4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-benzooxazol**

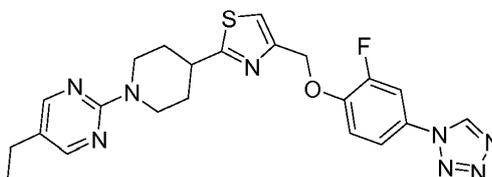
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,36 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,01-7,19 (6H, m), 5,24 (2H, s), 4,42 (2H, m), 3,30 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,27 (2H, m), 1,95 (2H, m).

Ejemplo 75**4-[4-(4-Metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo**

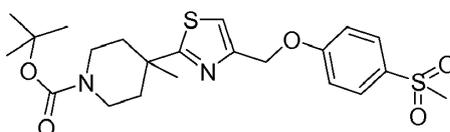
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,4 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,63 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,12 (2H, d), 6,69 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,55-4,50 (2H, m), 3,38-3,28 (1H, m), 3,20-3,10 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,30-2,20 (2H, m), 1,90-1,80 (2H, m).

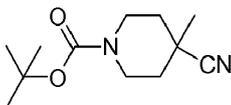
Ejemplo 76**5-Etil-2-[4-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,65-7,70 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 5,30 (2H, s), 4,81-4,84 (2H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,00-3,07 (2H, m), 2,44 (2H, c), 2,21 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

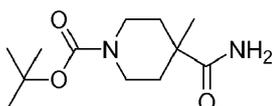
Ejemplo 77**5-Etil-2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,96 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,55-7,25 (4H, m), 5,31 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,47 (2H, c), 2,23 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t).

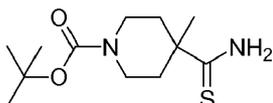
Ejemplo 78**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidin-1-carboxílico**

Etapa 1: *Terc*-butil éster del ácido 4-ciano-4-metil-piperidin-1-carboxílico

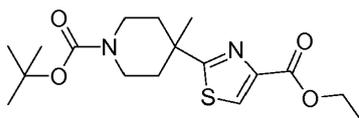
- 5 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (4,52 g, 20 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LHMDS en THF (24 ml, 24 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió Mel (5,7 g). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 horas, después se repartió entre EtOAc y H₂O. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para dar el producto deseado.

Etapa 2: *Terc*-butil éster del ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidin-1-carboxílico

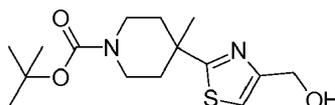
- 10 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-4-metil-piperidin-1-carboxílico (2,24 g, 10 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió DMSO (1 ml), NaOH acuoso 1 N (12 ml, 12 mmol) y H₂O₂ (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O. La orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado.

15 Etapa 3: *Terc*-butil éster del ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico

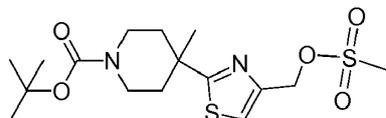
- 20 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-carbamoil-4-metil-piperidin-1-carboxílico (2,1 g, 8,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (3,5 g, 8,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturada y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Etapa 4: *Terc*-butil éster del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico

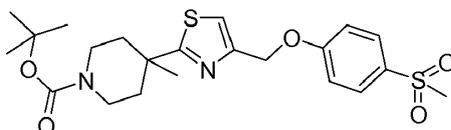
- 25 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-metil-4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (1 g, 4 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió bromopiruvato de etilo (0,78 g, 4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (15 ml), se añadieron Et₃N (1 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Etapa 5: *Terc*-butil éster del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico

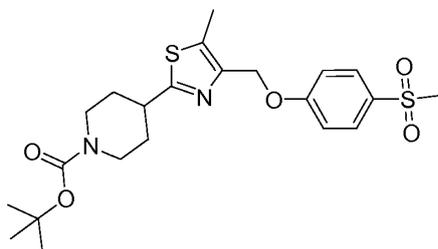
- 35 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,6 g, 1,7 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió LiAlH₄ (0,1 g, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 horas y la reacción detuvo con EtOH. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Etapla 6: Terc-butil éster del ácido 4-(4-metanosulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico

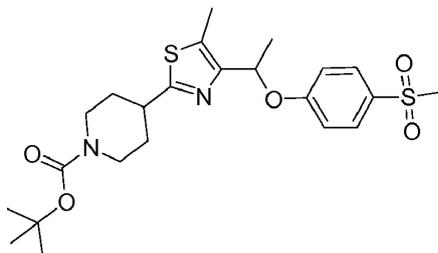
5 A una solución de *terc*-butil éster del ácido de 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,42 g, 1,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,19 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,2 g, 2 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Etapla 7: Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-metil-piperidin-1-carboxílico

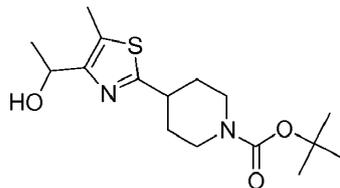
10 Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metanosulfoniloximetil-tiazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxílico (0,2 g, 0,5 mmol), 4-metanosulfonil-fenol (86 mg, 0,5 mmol) y Cs₂CO₃ (170 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 40 °C durante toda la noche. Después de enfriarse, el sólido se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,83 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,09 (2H, m), 5,2 (2H, s), 3,64-3,54 (2H, m), 3,3~3,24 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,2-2,1 (2H, m), 1,72-1,64(2H, m), 1,41 (9H, s), 1,36 (3H, s).

Ejemplo 79**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

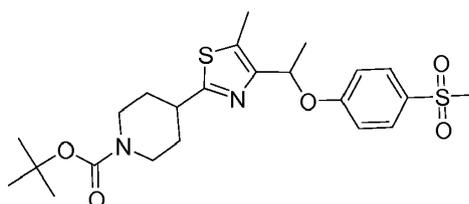
20 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-hidroximetil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,18 g, 0,6 mmol), 4-metanosulfonil-fenol (0,1 g, 0,6 mmol) y PPh₃ (0,19 g, 0,72 mmol) en THF (5 ml) se le añadió dietilazodicarboxilato (DEAD) (0,22 g, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,9 (2H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 5,2 (2H, s), 4,28-4,10 (2H, m), 3,14-3,04 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,9-2,8 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,1~2 (2H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 80**Terc-butil éster del ácido 4-[4-[1-(4-metanosulfonil-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

30

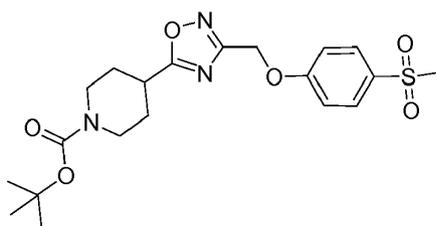
Etapas 1: *Terc*-butil éster del ácido 4-[4-(1-hidroxi-etil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

5 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-formil-5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,31 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeMgI (1 ml, 3 mmol) en Et₂O a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera. Después de secarse sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

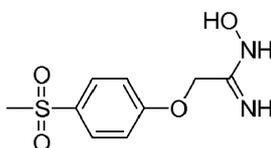
Etapas 2: *Terc*-butil éster del ácido 4-[4-[1-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-etil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

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

15

Ejemplo 81***Terc*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico**

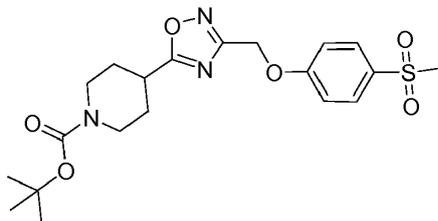
20 **Etapas 1:** N-Hidroxi-2-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-acetamida



A una mezcla de (4-metanosulfonyl-fenoxi)-acetonitrilo (2 g, 9,5 mmol), K₂CO₃ (1,3 g, 9,5 mmol) en H₂O (30 ml) y EtOH (15 ml) se le añadió hidrogenocloruro de hidroxilamina (1,32 g, 19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y el etanol se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (150 ml). La orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado.

25

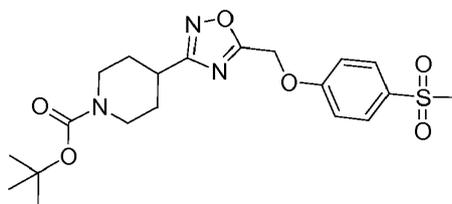
Etapla 2: *Terc*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico



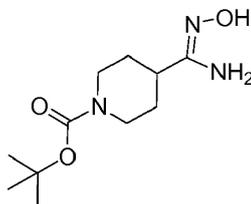
A una solución de mono-*terc*-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (2,06 g, 9 mmol), NEt₃ (1,2 g, 12 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió isobutilcloroformiato (1,23 g, 9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-acetamida (1,5 g, 6 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,98 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,2-4,05 (2H, m), 3,14 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,12~2,04 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,46 (9H, s).

10 Ejemplo 82

***Terc*-butil éster del ácido 4-[5-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico**

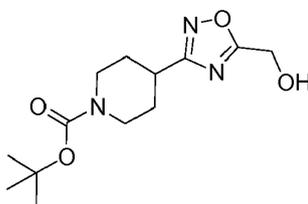


Etapla 1: *Terc*-butil éster del ácido 4-(N-hidroxicarbamidóil)-piperidin-1-carboxílico

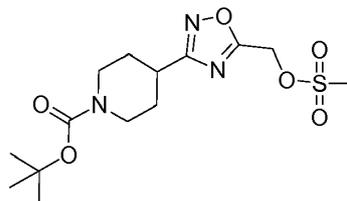


A una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (6,3 g, 30 mmol), K₂CO₃ (4,2 g, 30 mmol) en H₂O (50 ml) y EtOH (30 ml) se le añadió hidrogenocloruro de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se retiró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado.

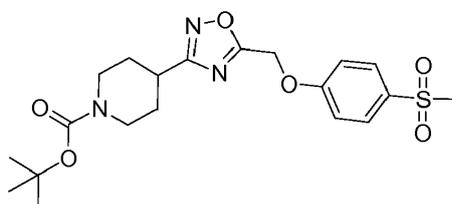
Etapla 2: *Terc*-butil éster del ácido 4-(5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



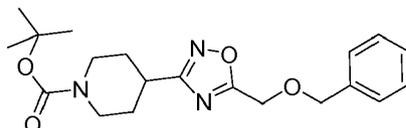
A una solución de ácido hidroxi-acético (1,67 g, 22 mmol), NEt₃ (4,4 g, 44 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió isobutilcloroformiato (6 g, 44 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió *terc*-butil éster del ácido 4-(N-hidroxicarbamidóil)-piperidin-1-carboxílico (5,35 g, 22 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche y después se enfrió a temperatura ambiente; la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió NaOH acuoso (10 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Etapas 3: *Terc*-butil éster del ácido 4-(5-metanosulfoniloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

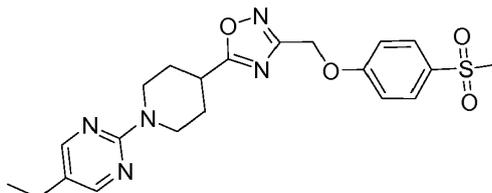
- 5 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 g, 0,9 mmol) y trietil amina (0,14 g, 1,4 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado

Etapas 4: *Terc*-butil éster del ácido 4-[5-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

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

Ejemplo 83***Terc*-butil éster del ácido 4-(5-benciloximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico**

- 20 A una solución de ácido benciloxi-acético (5 g, 30 mmol), NEt₃ (3,6 g, 36 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió isobutilcloroformiato (4,1 g, 30 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió *terc*-butil éster del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (7,3 g, 30 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,4~7,3 (5H, m), 4,7 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,2~4,04 (2H, m), 3,02~2,84 (3H, m), 2,04~1,94 (2H, m), 1,84~1,7 (2H, m), 1,46 (9H, s).
- 25

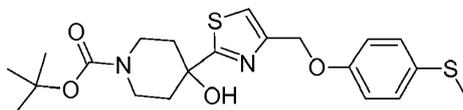
Ejemplo 84**5-Etil-2-[4-[3-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

- 30 A la sal HCl en bruto (0,18 g, -0,5 mmol) de 4-[3-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada por tratamiento de *terc*-butil éster del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 81**) en dioxano con HCl 4 N, se le añadió 2-propanol (3 ml), seguido de DIPEA (0,13 g, 1 mmol) y 2-cloro-5-etil-pirimidina (0,14 g, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante toda la noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con

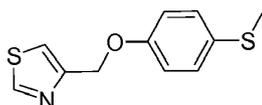
EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,18 (2H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,75~4,65 (2H, m), 3,3~3,2 (1H, m), 3,2~3,1 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,47 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 2,22~2,16 (2H, m), 1,96~1,84 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 85

5 Terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

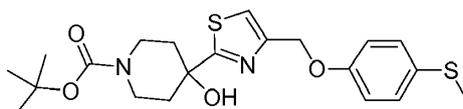


Etapa 1: 4-(4-Metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol



10 Una mezcla de hidrocloreto de 4-clorometil tiazol (3,0 g, 17,6 mmol), 4-metilsulfanil-fenol (2,5 g, 1 equiv.) y K_2CO_3 (6,1 g, 2,5 equiv.) en acetona (60 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriarse, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en dietil éter. La solución se lavó dos veces con una solución 2 N de NaOH y después con H_2O . Después de secarse sobre Na_2SO_4 , la retirada del disolvente proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino.

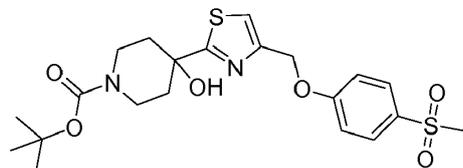
Etapa 2: Terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 A una solución en agitación de 4-(4-metanosulfanil-fenoximetil)-tiazol (3,92 g, 16,5 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se le añadió $n\text{-BuLi}$ (1,73 ml, 1,05 equiv., 10,0 M en hexanos). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota una solución de 1-Boc-4-piperidona (3,30 g, 1 equiv.) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo por adición de H_2O (5 ml). La mayor parte del THF se retiró al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 2:3) para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,26 (1H, s), 6,93 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,14 (2H, s), 4,02 (2H, a), 3,27 (2H, a), 2,97 (1H, a), 2,45 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

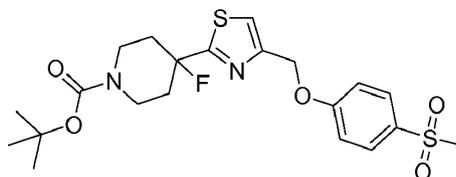
25 Ejemplo 86

Terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

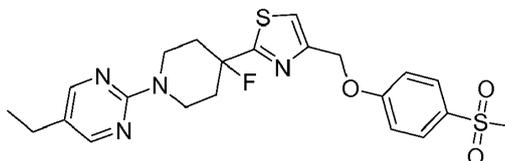
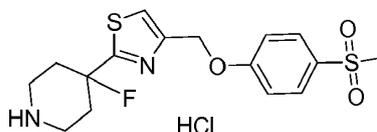


30 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 85, 6,8 g, 15,6 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió en porciones *m*-CPBA (8,4 g, 2,2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 minutos, después se lavó dos veces con una solución 2 N de NaOH y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 3:2) para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,03 (2H, a), 3,27 (2H, a), 3,04 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,48 (9H, s).

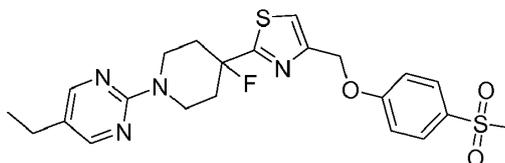
35

Ejemplo 87**Terc-butil éster del ácido 4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

5 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 86**, 5,29 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C se le añadió DAST (1,8 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de detenerse mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 2:3) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,2 Hz), 10
5,22 (2H, s), 4,08 (2H, a), 3,19 (2H, a), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

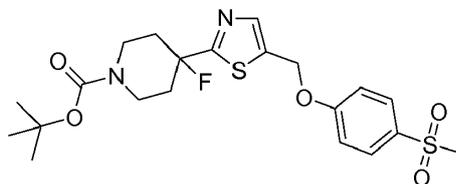
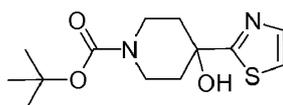
Ejemplo 88**5-Etil-2-[4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina****Etapa 1: Hidrocloruro de 4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina**

15 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 87**, 4,24 g, 9,01 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche. Después la mezcla se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

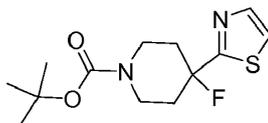
Etapa 2: 5-Etil-2-[4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina

25 Una solución de hidrocloruro de 4-fluoro-4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (4,0 g, 9,01 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (1,55 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (4,7 g, 4 equiv.) en 2-propanol (30 ml) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a presión a 160 °C (temperatura del baño de aceite) durante toda la noche. Después de enfriarse, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,87 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,48 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,15 ~ 2,39 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz).

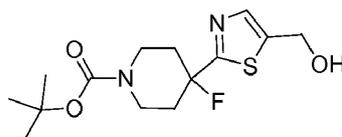
30

Ejemplo 89**Terc-butil éster del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metansulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico****Etapas 1:** Terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico

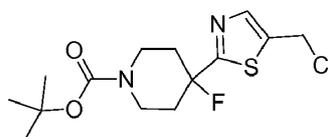
5
 10 A una solución enfriada (-78 °C) y en agitación de *n*-BuLi (2,6 ml, 1,05 equiv., 10,0 M en hexanos) en Et₂O seco (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-bromotiazol (4,0 g, 24,4 mmol) en THF (10 ml) durante un periodo de 10 minutos. Después de haberse agitado la mezcla de color amarillo a -78 °C durante 30 minutos, se añadió lentamente una solución de 1-Boc-4-piperidona (4,9 g, 1 equiv.) en THF (20 ml). Después la mezcla se continuó agitando durante 30 minutos más, antes de que la reacción se detuviera por adición de agua (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 45 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite espeso.

Etapas 2: Terc-butil éster del ácido 4-fluoro-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico

15
 20 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (4,36 g, 15,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se le añadió DAST (2,4 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de detenerse mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapas 3: Terc-butil éster del ácido 4-fluoro-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

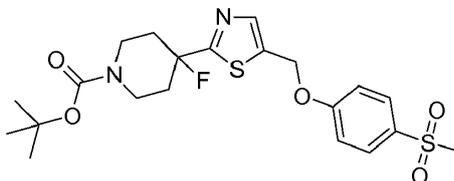
25
 30 A una solución enfriada (-78 °C) y en agitación de *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-4-tiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (3,65 g, 12,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,33 ml, 1,05 equiv., 10,0 M en hexanos). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después se añadió en una suspensión de paraformaldehído (383 mg, 1 equiv.) en THF (10 ml). La mezcla resultante se continuó agitando a -78 °C durante 30 minutos más y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo por la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc 60 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas 4: Terc-butil éster del ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico

35 A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1,34 g, 4,24 mmol) y piridina (426 mg, 1,3 equiv.) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (631 mg, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con una

solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

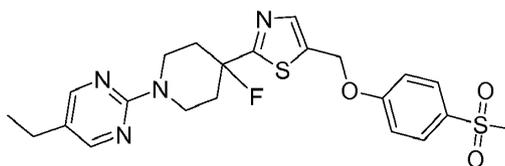
Etapas 5: *Terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



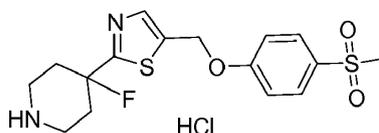
- 5 Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(5-clorometil-tiazol-2-il)-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (1,42 g, 4,24 mmol), 4-metanosulfonyl-fenol (731 mg, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (878 mg, 1,5 equiv.) en acetona (30 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, el sólido se retiró por filtración filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, a), 3,19 (2H, a), 3,02 (3H, s), 2,05 ~ 2,32 (4H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 90

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

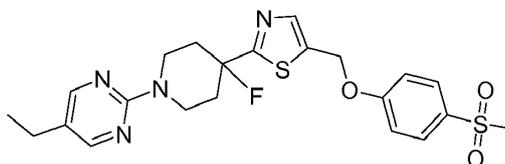


- 15 **Etapas 1:** Hidrocloruro de 4-fluoro-4-[5-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

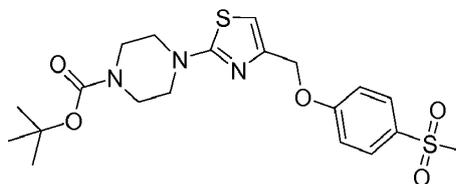
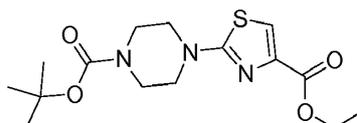


- A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-4-[5-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 89**, 1,30 g, 2,76 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche. Después la mezcla se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

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

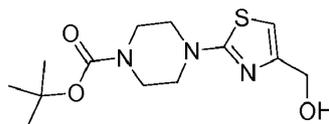


- Una solución de hidrocloruro de 4-fluoro-4-[5-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,2 g, 2,76 mmol), 2-cloro-5-etil-pirimidina (425 mg, 1,1 equiv.) y DIPEA (1,4 g, 4 equiv.) en 2-propanol (20 ml) en un recipiente cerrado herméticamente a presión a 160 °C (temperatura del baño de aceite) durante toda la noche. Después de enfriarse, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,31 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,48 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,13 ~ 2,38 (4H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz).

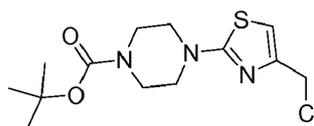
Ejemplo 91**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico****Etapa 1:** Terc-butil éster del ácido 4-(4-Etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico

5

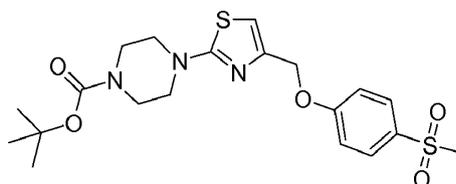
Una mezcla de etil éster del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (1,4 g, 5,93 mmol), *tert*-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (1,16 g, 1,05 equiv.) y DIPEA (1,15 g, 1,5 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

Una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1,15 g, 3,37 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se trató con LiAlH₄ (128 mg, 1 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora, después la reacción se detuvo con una solución 2 N de NaOH. El sólido se retiró por filtración a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó el producto deseado en forma de un aceite.

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

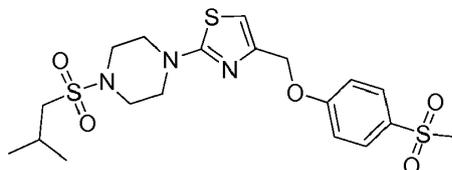
A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (848 mg, 2,83 mmol) y DIPEA (550 mg, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió gota a gota MsCl (285 mg, 1,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Después la solución de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:4) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite.

Etapa 4: Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico

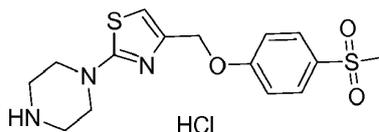
25

Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperazin-1-carboxílico (700 mg, 2,20 mmol), 4-metanosulfonyl-fenol (417 mg, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (609 mg, 2 equiv.) en acetona (30 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, el sólido se retiró por filtración a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,56 (4H, m), 3,48 (4H, m), 3,04 (3H, s), 1,49 (9H, s).

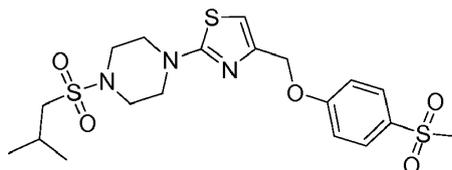
30

Ejemplo 92**1-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propan-1-sulfonyl)-piperazina****Etapa 1:** Hidrocloruro de 1-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina

5

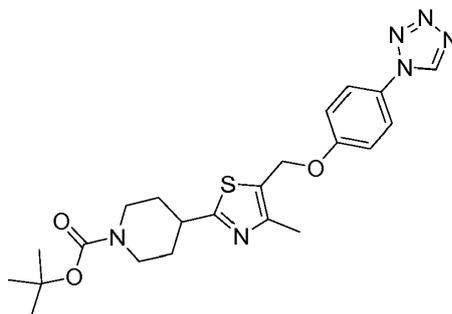


A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico (**Ejemplo 91**, 430 mg, 0,95 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Etapa 2: 1-[4-(4-Metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-4-(2-metil-propan-1-sulfonyl)-piperazina

15

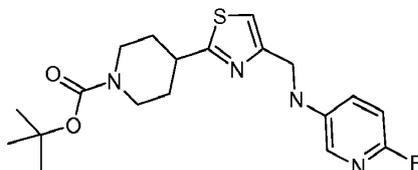
Una solución de hidrocloreuro de 1-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperazina (100 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (134 ml, 3 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió a cloruro de isobutanosulfonylo (41 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora, después la reacción solución se purificó directamente sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,62 (1H, s), 5,05 (2H, s), 3,61 (4H, m), 3,39 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,78 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,32 (1H, m), 1,12 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

Ejemplo 93***Terc*-butil éster del ácido 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

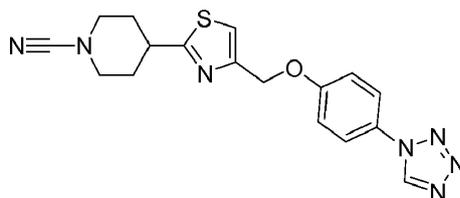
20

25

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

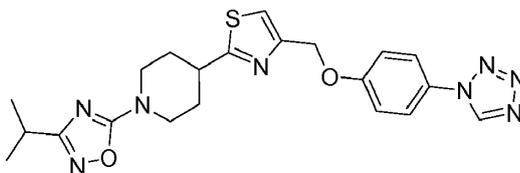
Ejemplo 94**Terc-butil éster del ácido 4-{4-[(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico**

5 Se añadió 5-amino-2-fluoropiridina (0,476 g, 4,2 mmol) a *terc*-butil éster del ácido 4-(4-formil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (0,84 g, 2,8 mmol) en DCM seco (10 ml). Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,9 g, 4,2 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La fase orgánica se lavó con una solución 2 M de NaOH, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/metanol: 10:1 v/v) para dar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,59-7,60 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,76 (1H, dd, *J* = 8,8, 3,6 Hz), 4,4 (2H, d), 10 4,20-4,31 (3H, m), 3,09-3,17 (1H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 1,77-1,47, (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 95**1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina****Etapas 1:** 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo

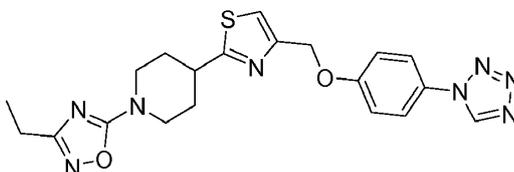
15 A una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) y carbonato potásico (1,5 g, 10,9 mmol) en cloroformo (25 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (0,371 g, 3,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 48 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado.

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

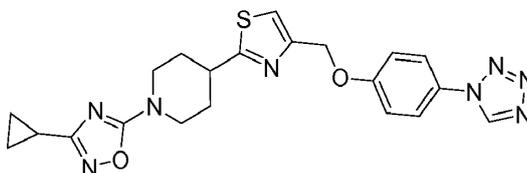


25 A una solución de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo (0,450, 1,22 mmol) y N-hidroxi-isobutiramidina (0,150 g, 1,47 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió una solución 1 M de cloruro de cinc en THF (1,47 ml, 1,47 mmol) durante 15 min. La suspensión se dejó reposar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

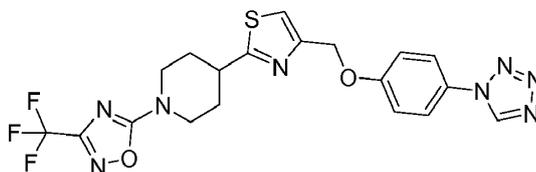
30 Los tres ejemplos siguientes se sintetizaron de una manera similar al **Ejemplo 95** usando la hidroxi amidina requerida y 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo.

Ejemplo 96**1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina**

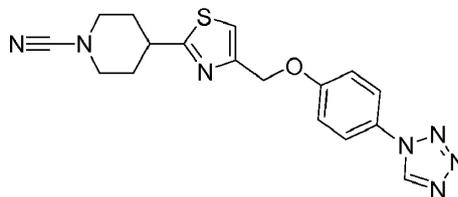
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,85 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,17 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,22 (3H, m), 2,55 (2H, c), 2,17 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,35 (3H, t).

Ejemplo 97**1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina**

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

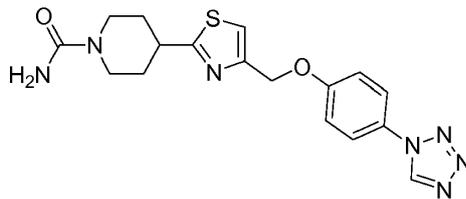
Ejemplo 98**4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

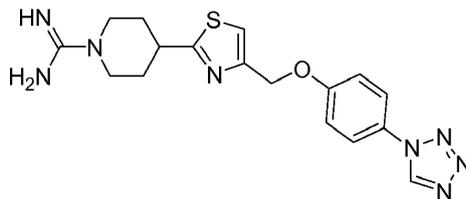
Ejemplo 99**Amida del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico****Etapa 1:** 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo

20 A una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (1,00 g, 2,92 mmol) y carbonato potásico (1,5 g, 10,9 mmol) en cloroformo (25 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (0,371 g, 3,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 48 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas más. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado.

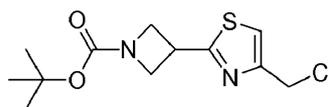
25

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

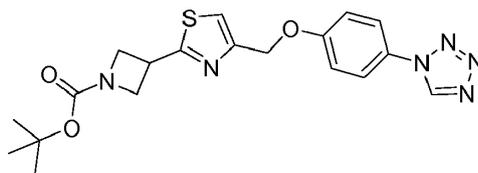
Se disolvió 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonitrilo (1,07 g, 2,92 mmol) en etanol/agua (1:1). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y el precipitado sólido se retiró por filtración. El filtrado se neutralizó por la adición de exceso de carbonato sódico. El exceso de carbonato sódico se retiró por filtración y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,167 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,25 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,18 (2H, m).

10 **Ejemplo 100****4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxamida**

Una mezcla de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (300 mg, 0,876 mmol), hidrocloreuro de pirazol-1-carboxamida (0,128 g, 0,876 mmol.) y trietilamina (0,122 ml, 0,876 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración con éter para proporcionar el producto esperado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,82 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,60(2H, a), 7,28 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,66 (2H, m).

15 **Ejemplo 101****Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidín-1-carboxílico**20 **Etapa 1:** Terc-butil éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-azetidín-1-carboxílico

A una solución de terc-butil éster del ácido 3-tiocarbamoil-azetidín-1-carboxílico (0,800 g, 3,7 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió 1,3-dicloroacetona (0,611 g, 4,81 mmol), MgSO₄ (0,67 g, 5,6 mmol) y MgCO₃ (3,12 g, 3,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5 %, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional.

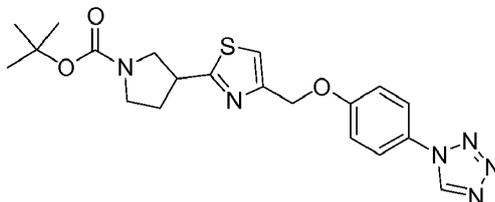
Etapa 2: Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-azetidín-1-carboxílico

30 Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-azetidín-1-carboxílico (**De la Etapa 1**) (386 mg, 1,34 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (217 mg, 1,34 mmol), Cs₂CO₃ (655 mg, 2,01 mmol) y KI (22 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, el sólido se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,32 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,25 (2H,

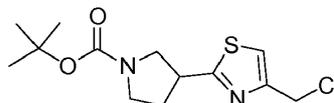
s), 4,39 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,14 (1H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 102

Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

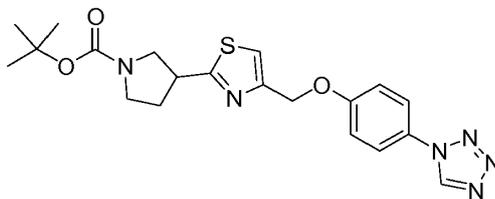


5 **Etapa 1:** Terc-butil éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



10 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-tiocarbamoil-pirrolidin-1-carboxílico (1,06 g, 4,60 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió 1,3-dicloroacetona (0,76 g, 5,98 mmol), MgSO₄ (0,83 g, 6,1 mmol) y MgCO₃ (3,87 g, 4,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó sucesivamente con NaHSO₃ al 5 %, NaHCO₃ saturado y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2:

 Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico


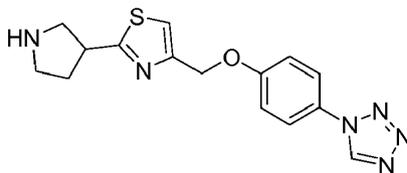
15 Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (**De la Etapa 1**) (775 mg, 2,56 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (415 mg, 2,56 mmol), CsCO₃ (1,25 mg, 3,84 mmol) y KI (44 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche.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

20

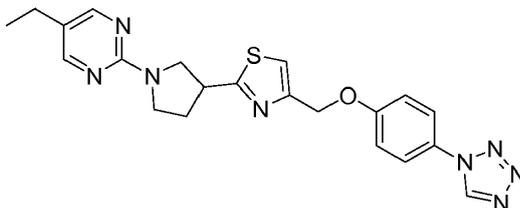
Ejemplo 103

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

Etapa 1:

 1-[4-(2-pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-tetrazol


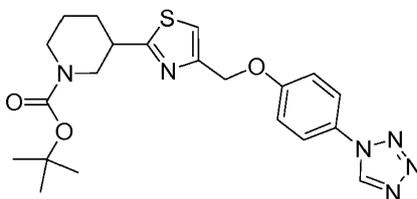
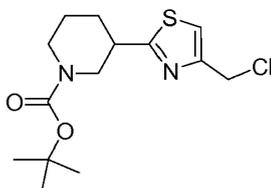
25 Una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (**del Ejemplo 102**) (411 mg, 0,959 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) se trató con 1 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una sal HCl.

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

- 5 Una mezcla de hidrocloreto de 1-[4-(2-pirrolidin-3-il-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-tetrazol (**De la Etapa 1**) (350 mg, 0,959 mmol), 2-cloropirimidina (0,23 ml, 2,0 equiv.) y K_2CO_3 (398 mg, 2,88 mmol) in DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50:50 EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,62 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,69 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,47 (2H, m), 2,37 (1H, m), 1,21 (3H, t).

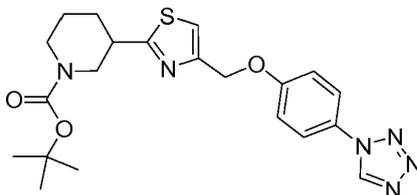
Ejemplo 104

- 10 **Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

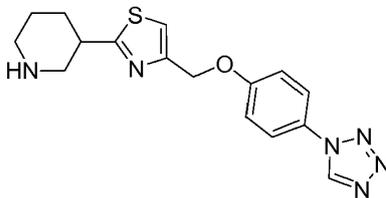
**Etapa 1:** Terc-butil éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

- 15 A una solución de *terc*-butil-éster del ácido 3-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (2,2 g, 9,02 mmol) en acetona (45 ml) se le añadió 1,3-dicloroacetona (1,49 g, 11,7 mmol), $MgSO_4$ (1,63 g, 13,5 mmol) y $MgCO_3$ (0,76 g, 9,02 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó sucesivamente con $NaHSO_3$ al 5 %, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después del secado (Na_2SO_4), el disolvente se retiró para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional.

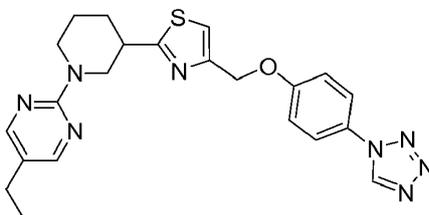
- 20 **Etapa 2:** Terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



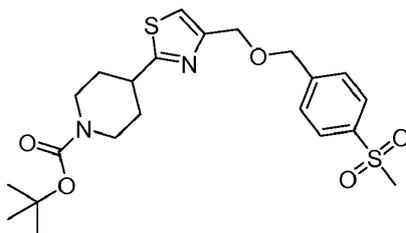
- 25 Una mezcla de *terc*-butil-éster del ácido 3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**De la Etapa 1**) (300 mg, 0,946 mmol), 4-tetrazol-1-il-fenol (155 mg, 0,946 mmol), $CsCO_3$ (467 mg, 1,42 mmol) y KI (16 mg, 0,095 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas.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

Ejemplo 105**5-Etil-2-{3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina****Etapas 1:** 3-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

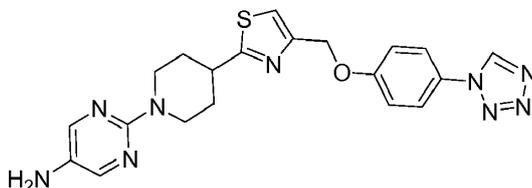
- 5 Una solución de *tert*-butil éster del ácido 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,13 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) se trató con 2 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una sal HCl.

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

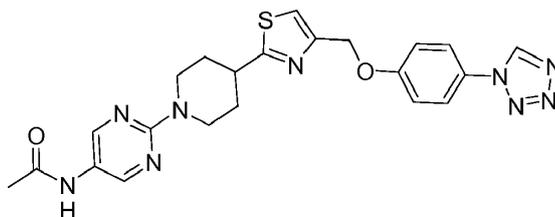
- 10 Una mezcla de hidrocloreto de 3-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (150 mg, 0,407 mmol), 2-cloropirimidina (0,074 ml, 2,0 equiv.) y NaHCO₃ (171 mg, 2,03 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se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

Ejemplo 106***Terc*-butil éster del ácido 4-[4-(4-metanosulfonyl-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

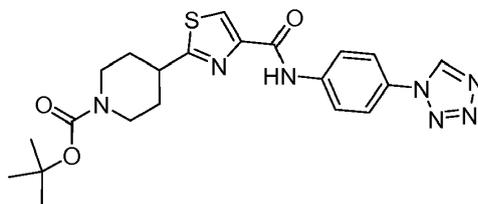
- 20 Se disolvió hidroxibencil-4-metilsulfona (1,7 equiv.) en DMF anhidro (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (2 equiv.) en una porción. La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió *tert*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 1**) (0,632 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, 1:1) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,92 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,14 (1H, s), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 107**2-[4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-ilamina**

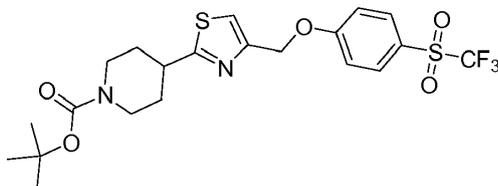
5 Se suspendieron 5-Nitro-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina (**Ejemplo 192**) (1,07 mmol), cloruro de amonio (3 equiv.) y polvo de hierro (3 equiv.) en EtOH:THF:H₂O (40:20:10) y se calentaron a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró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

Ejemplo 108**N-(2-[4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-acetamida**

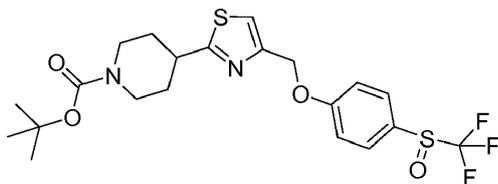
15 Se disolvió 2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-ilamina (**Ejemplo 107**) (0,321 mmol) en DCM y se añadió trietilamina (2 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota acetilcloruro (1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante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

Ejemplo 109**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenylcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

25 Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (1,28 mmol) en DMF anhidro (20 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (4 equiv.) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) (1,5 equiv.). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de que se añadiese 4-tetrazol-1-il-fenilamina (1,2 equiv.). La reacción se agitó durante toda la noche, se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado orgánico se concentró al vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hex) facilitando el producto esperado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,37 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,72 (2H, d), 4,23 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,45 (9H, s).

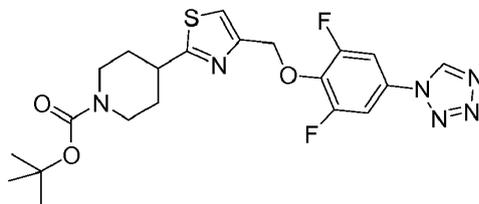
Ejemplo 110**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-trifluorometanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

5 A una solución de *terc*-butil éster del ácido [4-(4-trifluorometanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 134**) (1,12 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido 3-cloro-bencenocarboperoxídico (2 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 1,5 horas y se añadió una porción adicional del ácido 3-cloro-bencenocarboperoxídico (1 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico, la fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó cromatografía en columna para proporcionar ambos productos sulfona y sulfóxido esperados. Sulfona: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,05 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,70 (1H, s), 7,44 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,32 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,19 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,38 (9H, s).

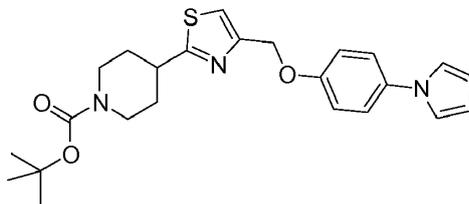
Ejemplo 111**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-Trifluorometanosulfinil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

15 Este compuesto se aisló a partir de la mezcla de reacción del ejemplo previo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,32 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,31 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,38 (9H, s).

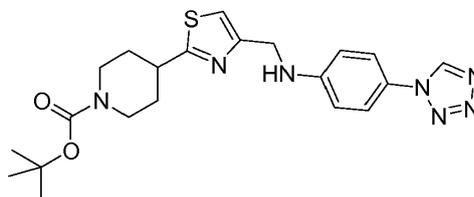
20 Los **Ejemplos 112-145** se sintetizaron a partir de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 1**), 2-[4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (**Intermedio 2**) o *terc*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 14**) con el correspondiente fenol, tiofenol, amina o anilina de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 1**. Un experto en la materia de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (tal como DMF, CH₃CN); temperatura, base (tal como, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 112**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,98 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,30 (1H, s), 5,36 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 113**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,24 (3H, m), 7,01 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 114**Terc-butil éster del ácido 4-[4-[(4-tetrazol-1-il-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

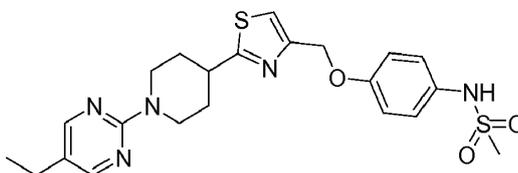
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,85 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,72 (2H, m), 4,76 (1H, s), 4,44 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 115**2-[4-[4-(3-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,48 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,22 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, c), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 116**N-(4-[2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil)-formamida**

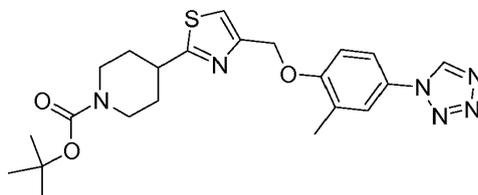
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,55-8,30 (1H, m), 8,18 (2H, s), 7,50-6,90 (6H, m), 5,14 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, c), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 117**N-(4-[2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil)-metanosulfonamida**

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,20 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (c, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 118

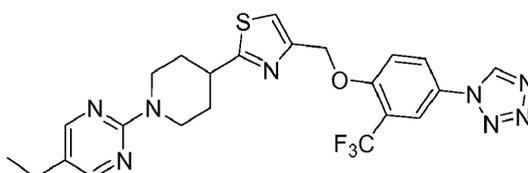
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



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

Ejemplo 119

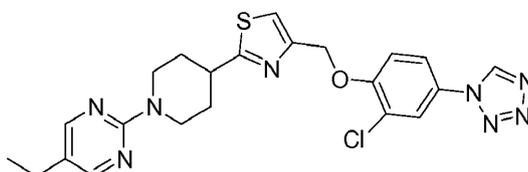
5-Etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-2-trifluorometil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



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

Ejemplo 120

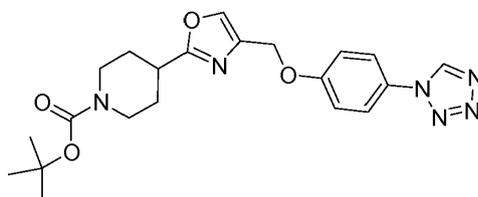
2-[4-[4-(2-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina



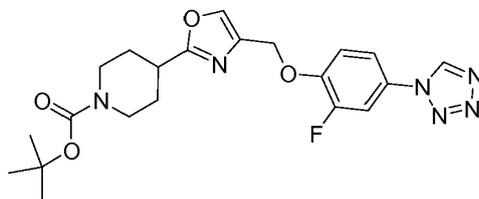
15
RMN ^1H (acetona- d_6): δ 9,68 (1H, s), 8,24 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,48 (2H, c), 2,17 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 121

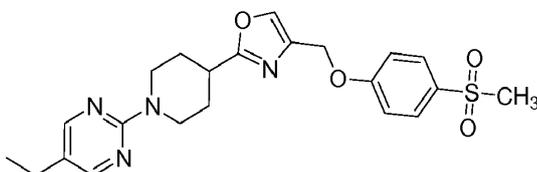
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



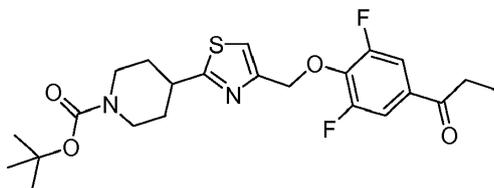
20
RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,94 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,08 (2H, m), 2,94 (3H, m), 2,03 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 122**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

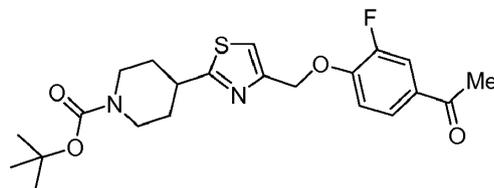
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,88 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,23 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,04 (2H, m), 2,85 (3H, m), 1,97 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Ejemplo 123**5-Etil-2-[4-[4-(4-metanosulfonyl-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

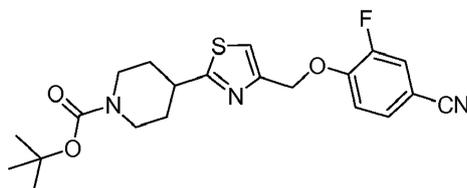
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (2H, s), 7,84 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,08 (2H, m), 5,02 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, c), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,17 (3H, t).

Ejemplo 124**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-propionil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,51 (2H, d), 7,27 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,18 (2H, m), 3,14 (1H, m), 2,92 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,88 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 125**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

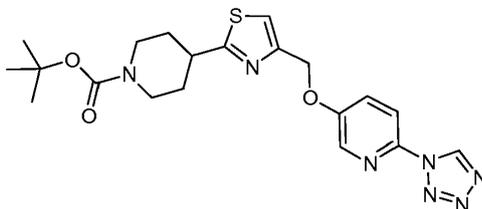
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,70~7,72 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,09~7,13 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 126**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,37~7,42 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,13~7,17 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 127

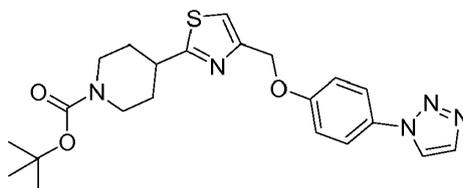
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



5
RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,41 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09-2,12 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,46 (9H, s)

Ejemplo 128

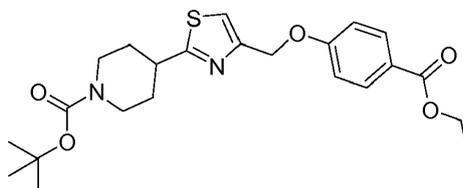
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



10
RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,11 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,21 (2H, a), 3,18 (1H, m), 2,88 (2H, a), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 129

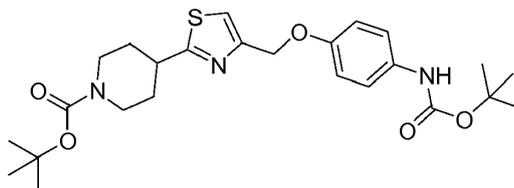
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-etoxicarbonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



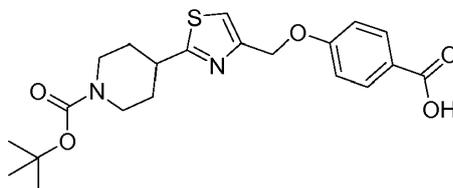
15
RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,01 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,01 (2H, d), 5,22 (2H, s), 4,36 (2H, c), 4,22 (2H, a), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, a), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,39 (2H, t).

Ejemplo 130

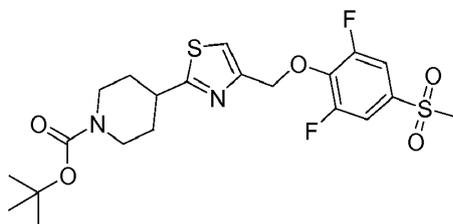
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



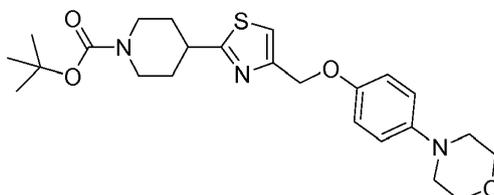
20
RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, s), 6,92 (2H, d), 6,40 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,22 (2H, a), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, a), 2,12 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 131**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-carboxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

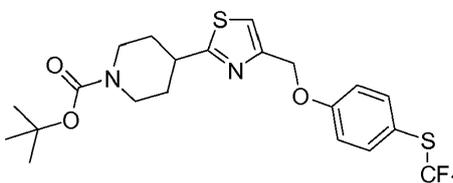
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,86 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,10 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,96 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,87 (2H, a), 1,96 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 132**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

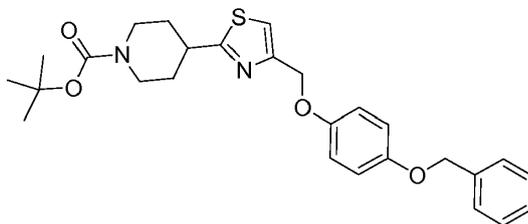
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,42 (2H, d), 7,21 (1H, s), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, a), 3,17 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,87 (2H, a), 1,98 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Ejemplo 133**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-morfolin-4-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

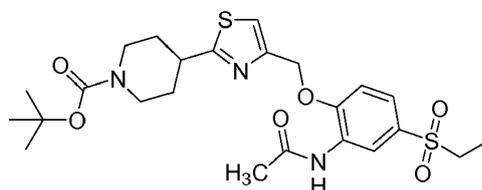
15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,85 (4H, a), 3,16 (1H, m), 3,07 (4H, m), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 134**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

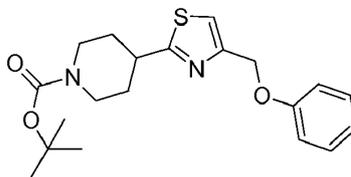
20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,64 (1H, s), 7,63 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,17 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 135**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-benziloxi-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

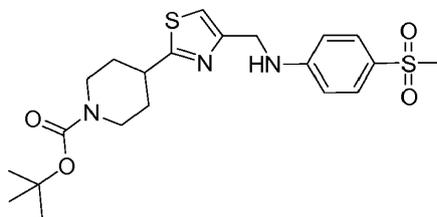
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,55 (1H, s), 7,41 (5H, m), 6,92 (4H, m), 5,12 (4H, s), 3,98 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Ejemplo 136**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-acetilamino-4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

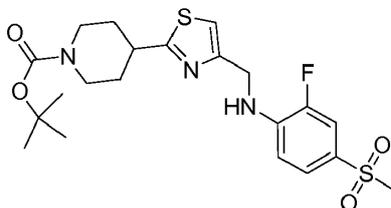
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,81 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,09 (1H, d), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,83 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,04 (2H, d), 1,66 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,19(3H, t).

Ejemplo 137**Terc-butil éster del ácido 4-(4-fenoximetil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico**

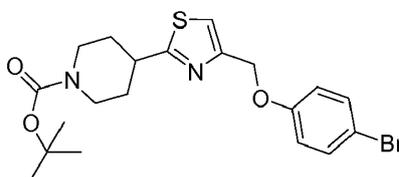
15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,28 (2H, m), 7,19 (1H, s), 6,93 (3H, m), 5,14 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,15 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,07 (2H, d), 1,67 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 138**Terc-butil éster del ácido 4-[4-[(4-metanosulfonyl-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

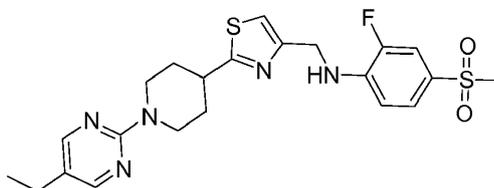
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,67 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 6,67 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,07 (1H, m), 4,45 (2H, d), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,04 (2H, d), 1,68 (2H, m), 1,44 (9H, s).

Ejemplo 139**Isopropil éster del ácido 4-{4-[(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico**

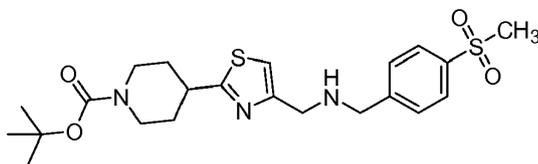
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,55 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,76 (1H, m), 5,12 (1H, m), 4,52 (2H, d), 4,19 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 140**Terc-butil éster del ácido 4-[4-(4-bromo-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

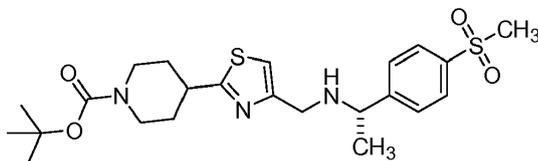
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,36 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,82 (2H, m), 5,10 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,13 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,09 (2H, d), 1,75 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Ejemplo 141**{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (2H, s), 7,52 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,74 (1H, m), 5,15 (1H, m), 4,83 (2H, m), 4,51 (2H, d), 3,26 (1H, m), 3,02 (5H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 142**Terc-butil éster del ácido 4-{4-[(4-metanosulfonil-benzilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico**

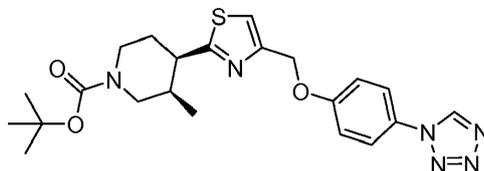
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,11 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,07 (3H, m), 1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Ejemplo 143**Terc-butil éster del ácido 4-[4-{1-(4-metanosulfonil-fenil)-etilamino}-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico**

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,87 (1H, s), 4,22 (2H, m), 3,90 (1H, s), 3,66 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,82 (3H, m), 2,02 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,29 (3H, d).

Ejemplo 144

Terc-butil éster del ácido 3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

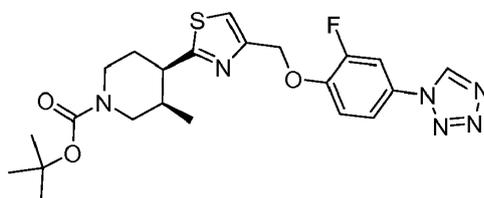


5

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,93 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,12 (2H, m), 5,22 (2H, m), 4,2 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,85 (3H, m).

Ejemplo 145

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



10

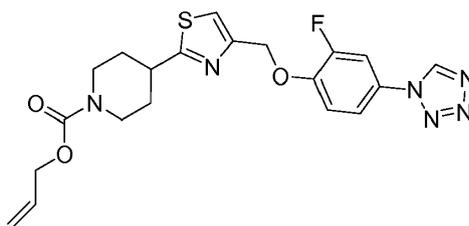
RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,07 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,23 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,16 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,26 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,76 (3H, m).

Los **Ejemplos 146-157** se sintetizaron a partir de uno de los **Intermedios 3-13** o **Intermedios 15-25** con el correspondiente cloruro de sulfonilo, cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, cloroformiato, cloruro de ácido, cloruro de carbamilo o isocianato de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 22**. Un experto en la materia de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (p. ej., DMF, CH_3CN); temperatura, base (p. ej., NEt_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

15

20 Ejemplo 146

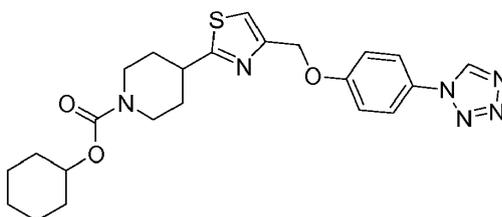
Alil éster del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



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

25 Ejemplo 147

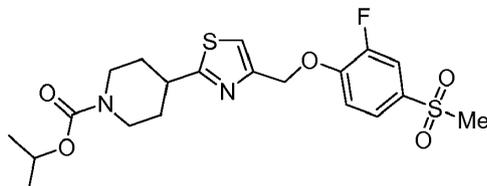
Ciclohexil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



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

Ejemplo 148

Isopropil éster del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

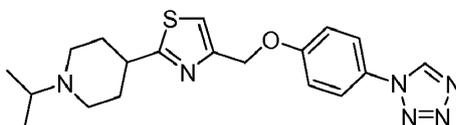


5

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

Ejemplo 149

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

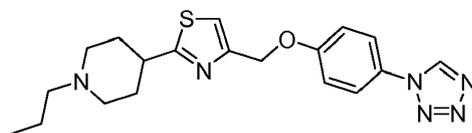


10

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

Ejemplo 150

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

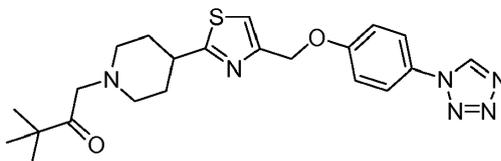


15

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

Ejemplo 151

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

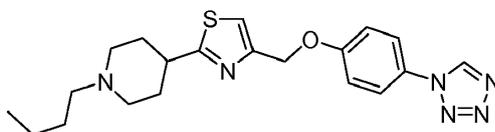


20

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

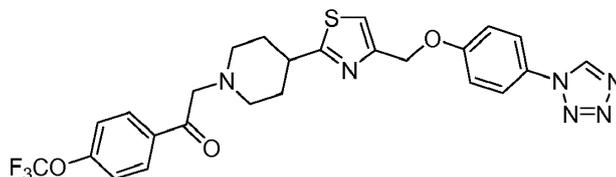
Ejemplo 152

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

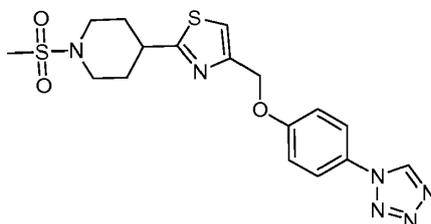


25

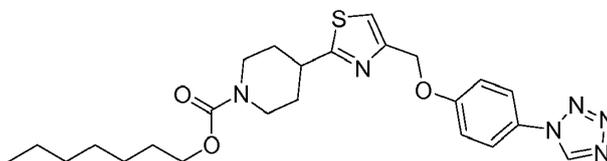
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 2,94 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,26 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,98 (4H, m), 1,66 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,86 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 153**2-[4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona**

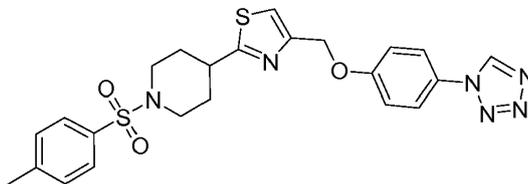
- 5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (1H, s), 8,14 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,02 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 3,84 (2H, s), 2,98 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,68 (2H, m).

Ejemplo 154**1-Metanosulfonil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina**

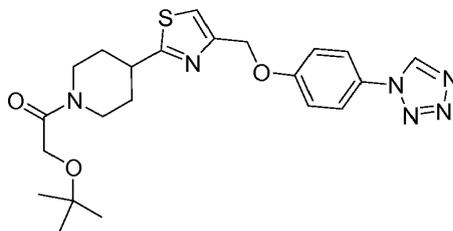
- 10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,98 (1H, s), 7,81 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,29 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,21 (2H, s), 3,60-3,63 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,12-3,18 (1H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 1,71 (2H, m).

Ejemplo 155**Heptil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,19 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,26 (2H, a), 4,09 (2H, t), 3,20 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,32 (8H, m), 0,90 (3H, t).

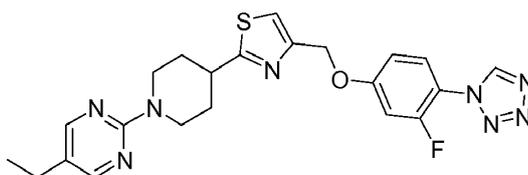
Ejemplo 156**4-[4-(4-Tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-1-(toluen-4-sulfonil)-piperidina**

- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,67 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,35 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,91 (2H, d), 2,95 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,37 (2H, m), 2,17 (2H, d), 1,94 (2H, m).

Ejemplo 157**2-terc-Butoxi-1-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona**

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,99 (1H, s), 7,81 (2H, m), 7,26 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,36 (1H, m), 3,97 (3H, m), 3,28 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,04 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,46(1H, m), 1,13(9H, s).

10 Los **Ejemplos 158-205** se sintetizaron a partir de uno de los **Intermedios 3-13** o **Intermedios 15-25** con el correspondiente 2-cloropirimidina, 2-yodopirimidina, 2-cloropiridina, 2-fluoropiridina, 2-metanosulfonil-pirimidina, 2-cloropiridina, 2-cloropiridazina u otros heterociclos adecuados de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 47**. Un experto en la materia de síntesis orgánica apreciará que las condiciones, tales como, disolvente (tal como DMF, CH₃CN); temperatura, base (tal como, NEt₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃) y concentración pueden seleccionarse a través de la experimentación rutinaria para optimizar los rendimientos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de acoplamiento alternativo que son bien conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo 158**5-Etil-2-{4-[4-(3-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

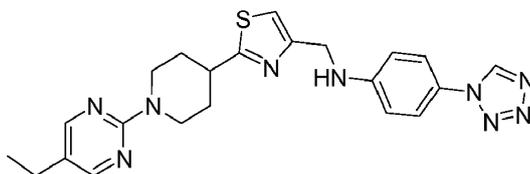
15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,04 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,78 (1H, m), 7,28 (1H, s), 6,70 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, c), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 159**2-{4-[4-(2,6-Difluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina**

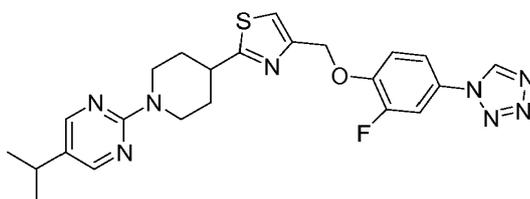
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,95 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,34 (2H, m), 7,28 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,46 (2H, c), 2,16 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 160**5-Etil-2-{4-[4-(4-pirrol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

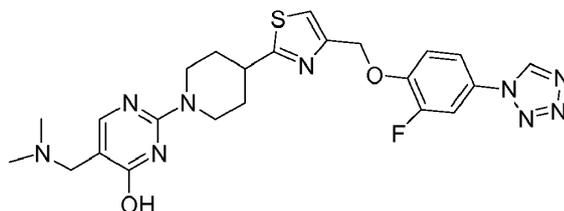
25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,29 (2H, m), 7,20 (1H, s), 6,99 (4H, m), 6,31 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46 (2H, c), 2,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 161**{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(4-tetrazol-1-il-fenil)-amina**

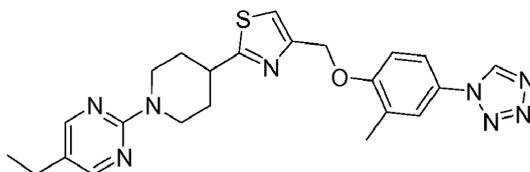
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,83 (1H, s), 8,16 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,02 (1H, s), 6,74 (2H, m), 4,82 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,44 (2H, c), 2,17 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,11 (3H, t).

Ejemplo 162**2-{4-[4-(2-Fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-isopropil-pirimidina**

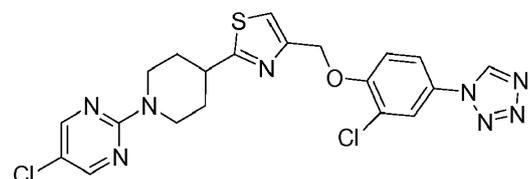
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,51 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,26 (1H, m), 5,30 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,20 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,23 (6H, d).

Ejemplo 163

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,97 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,24 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,42 (4H, m), 3,24 (1H, m), 3,04 (9H, m), 2,16 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Ejemplo 164**5-Etil-2-{4-[4-(2-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,88 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, c), 2,37 (3H, s), 2,22 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,19 (3H, t).

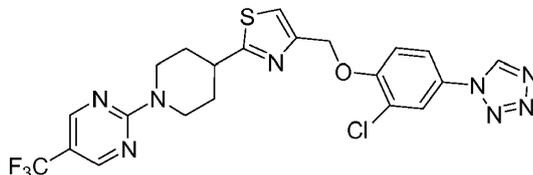
Ejemplo 165**5-Cloro-2-{4-[4-(2-cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,68 (1H, s), 8,33 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (1H, s), 5,40 (2H, s),

4,78 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Ejemplo 166

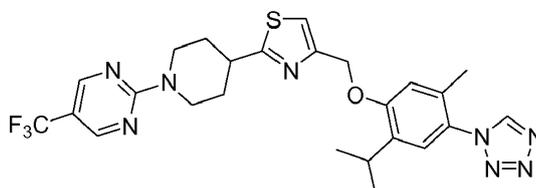
2-{4-[4-(2-Cloro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina



- 5 RMN ¹H (acetona-d₆): δ 9,68 (1H, s), 8,62 (2H, s), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,60 (1H, m), 5,41 (2H, s), 4,92 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,27 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 167

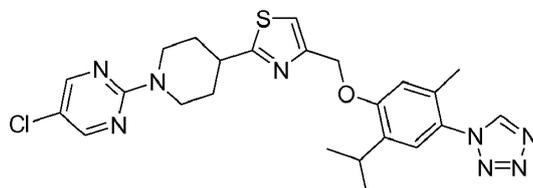
2-{4-[4-(2-Isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina



- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,73 (1H, s), 8,46 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,93 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,17 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Ejemplo 168

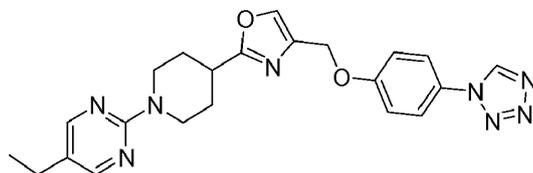
5-Cloro-2-{4-[4-(2-isopropil-5-metil-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



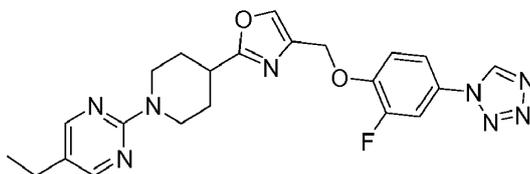
- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,73 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,24 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,79 (2H, m), 1,20 (6H, d).

Ejemplo 169

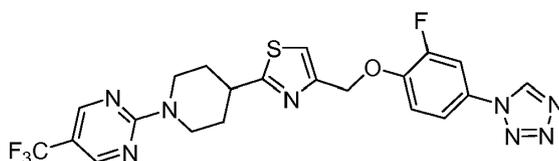
5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



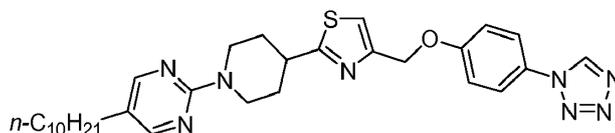
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,18 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,15 (2H, m), 5,03 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,44 (2H, c), 2,14 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 170**5-Etil-2-{4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

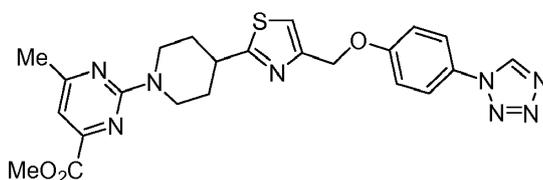
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, m), 5,11 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,08 (3H, m), 2,45 (2H, c), 2,12 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,18 (3H, t).

Ejemplo 171**2-{4-[4-(2-Fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina**

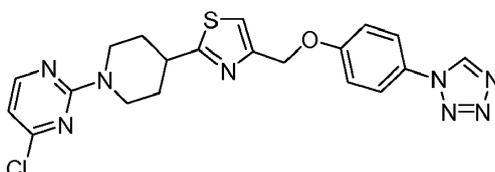
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,29 (1H, m), 5,32 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 172**5-Decil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,66 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,21 (14H, m), 0,82 (3H, m).

Ejemplo 173**Metil éster del ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-carboxílico**

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, s), 5,21 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,33 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,14 (2H, m), 1,61 (2H, m).

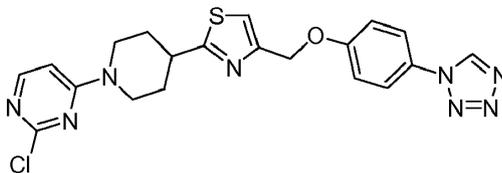
Ejemplo 174**4-Cloro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,8

Hz), 6,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,85 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,21 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 175

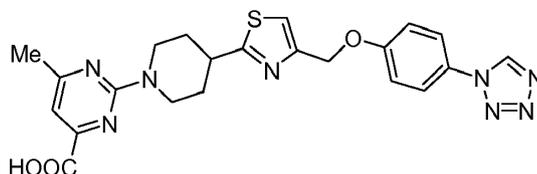
2-Cloro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 5 RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,90 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,15 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Ejemplo 176

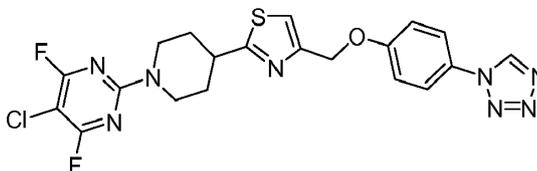
Ácido 6-metil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-carboxílico



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

Ejemplo 177

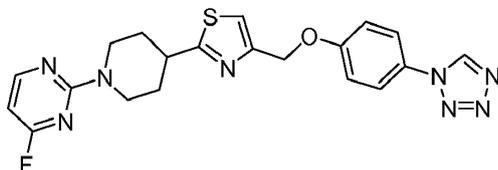
5-Cloro-4,6-difluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 15 RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 4,69 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m).

Ejemplo 178

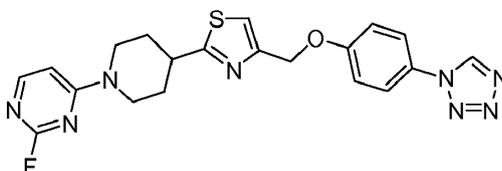
4-Fluoro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



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

Ejemplo 179

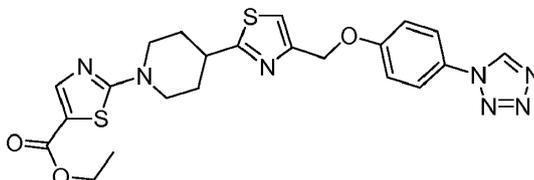
2-Fluoro-4-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



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

Ejemplo 180

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

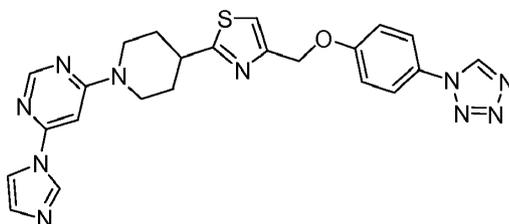


5

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

Ejemplo 181

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

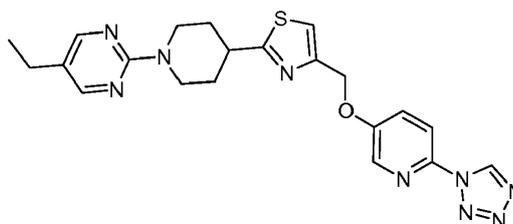


10

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

Ejemplo 182

15 5-Etil-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

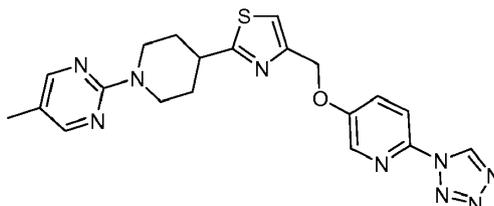


RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,2 (2H, s), 8,02, (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 3,0 Hz), 7,27 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,82-4,85 (2H, m), 3,22-3,35 (1H, m), 3,0-3,1, (2H, m), 2,47 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 2,2-2,23 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,19 (3H,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

20

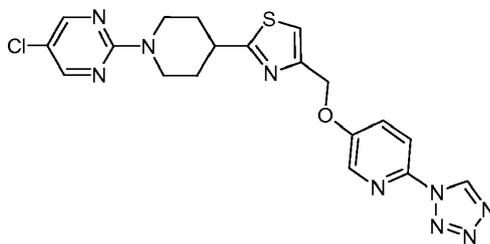
Ejemplo 183

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

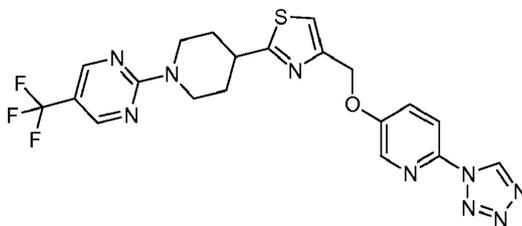


RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,07 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,21 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, 3,0 Hz), 7,70 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,62 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,72-1,76 (2H, m), 1,59 (2H, m).

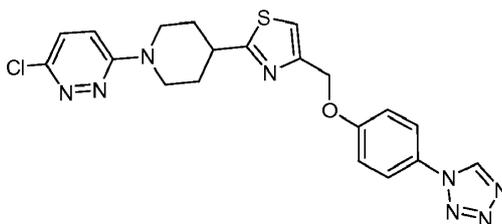
25

Ejemplo 184**5-Cloro-2-{4-[4-(6-tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.**

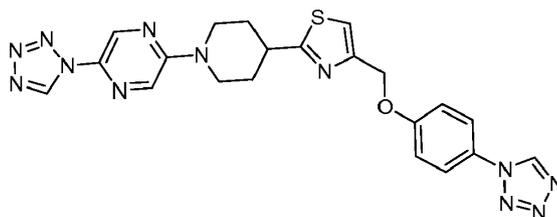
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,44 (1H, s), 8,28 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 8,23 (2H, s), 8,02 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,28 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,8-4,83 (2H, m), 3,22-3,38 (1H, m), 3,04-3,11 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 1,80 (2H, m)

Ejemplo 185**2-{4-[4-(6-Tetrazol-1-il-piridin-3-iloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina.**

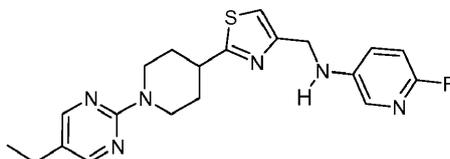
10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,07 (1H, s), 8,68 (2H, s), 8,42 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* = 9,2 Hz, 3,0 Hz), 7,72 (1H, s), 5,73 (2H, s), 4,74-4,77 (2H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 1,59-1,68 (2H, m).

Ejemplo 186**3-Cloro-6-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-piridazina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 7,61 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,22 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 5,23 (2H, s), 4,43-4,47 (2H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 1,90 (2H, m).

Ejemplo 187**20 2-Tetrazol-1-il-5-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirazina**

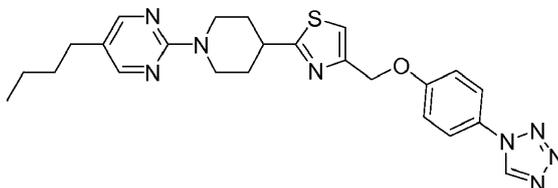
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,97 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,21 (2H, s), 4,50-4,53 (2H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m).

Ejemplo 188**{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetil}-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina**

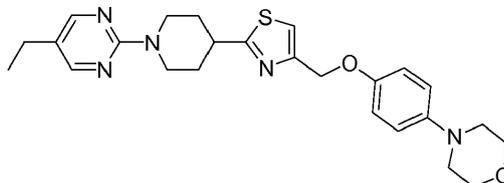
- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,58-7,62 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,01 (1H, s), 6,75 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,8 Hz), 4,81-4,85 (2H, m), 4,40 (2H, d, *J* = 5,2 Hz), 4,29 (1H, s a), 3,23-3,29 (1H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 2,47 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 2,18-2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,20 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

Ejemplo 189**2-{4-[4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidina**

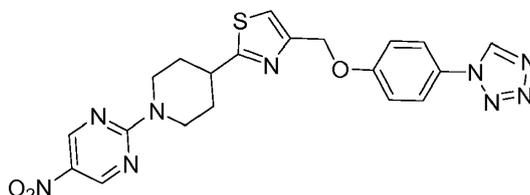
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s,), 7,51 (2H, d), 7,25 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,82 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,48 (2H, c), 2,15 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 190**5-Butil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 8,17 (2H, s), 7,62 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,83 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,04 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,23 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,92 (3H, m).

Ejemplo 191**4-{4-[2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-tiazol-4-ilmetoxi]-fenil}-morfolina**

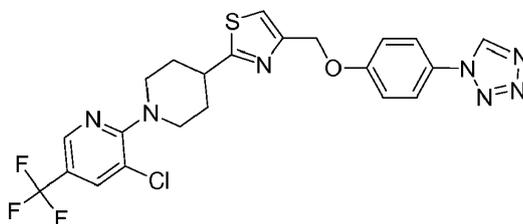
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,18 (2H, s), 7,19 (1H, s), 6,92 (4H, m), 5,12 (2H, s), 4,84 (2H, m), 3,86 (4H, a), 3,30 (1H, m), 3,05 (6H, m), 2,46 (2H, c), 2,21 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 192**5-Nitro-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

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

Ejemplo 193

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



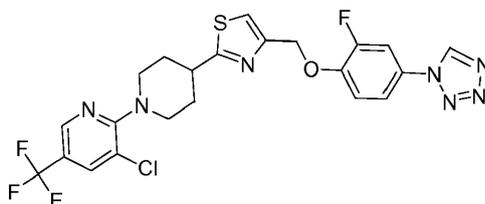
5

RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,91 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,61 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,01 (2H, m).

Ejemplo 194

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

10

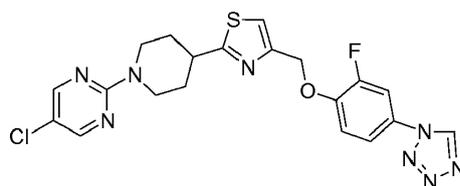


RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,94 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,25 (1H, m), 3,09 (2H, m), 2,23 (2H, d), 1,99 (2H, m).

Ejemplo 195

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

15

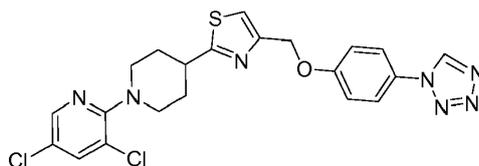


RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8,96 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,25 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,78 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,79 (2H, m).

Ejemplo 196

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

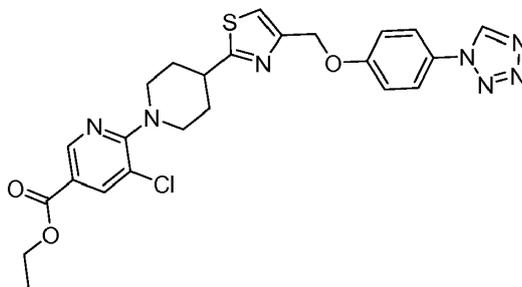
20



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

Ejemplo 197

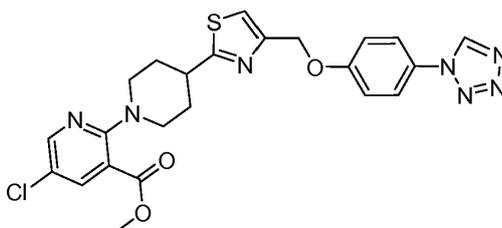
Etil éster del ácido 3'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,92 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,37 (2H, m), 4,22 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,38 (3H, m).

Ejemplo 198

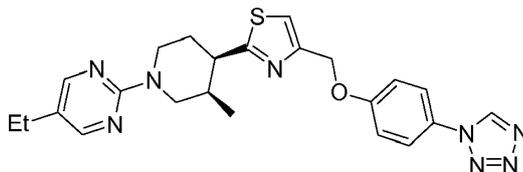
Metil éster del ácido 5'-cloro-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico



- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,21 (2H, s), 3,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,28 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (2H, m).

Ejemplo 199

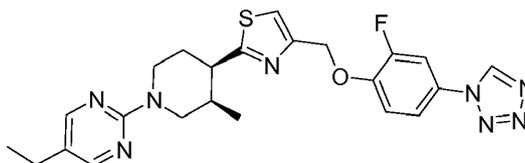
5-Etil-2-[3-metil-4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina



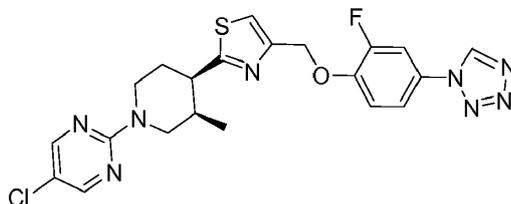
- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,90 (1H, s), 8,18 (2H), 7,60 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,17 (2H, m), 5,26 (2H), 4,89-4,51 (2H, m), 3,49-3,20 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,65-2,45 (1H, m), 2,45 (2H, m), 2,17-1,81 (2H, m), 1,20 (3H, m), 0,82-0,92 (3H).

Ejemplo 200

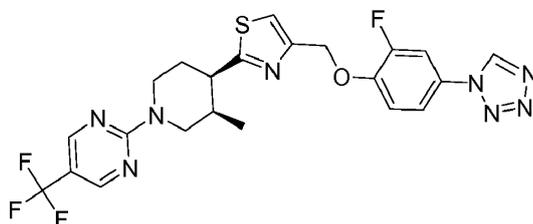
5-Etil-2-[4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metilpiperidin-1-il]-pirimidina



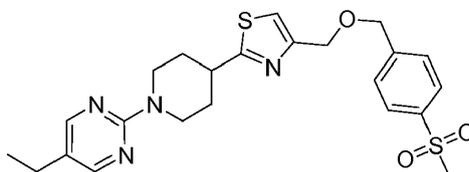
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,17 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,32 (2H), 4,84-4,46 (2H, m), 3,47-3,22 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,62-2,43 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,18 (3H, m), 0,90-0,79 (3H, m).

Ejemplo 201**5-Cloro-2-4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metilpiperidin-1-il]-pirimidina**

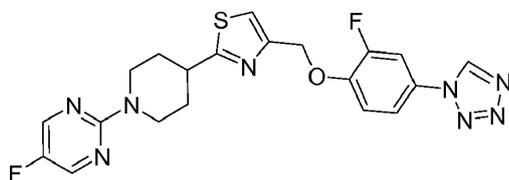
5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,19 (2H), 7,52-7,25 (4H, m), 5,29 (2H), 4,82-4,51 (2H, m), 3,46-3,21 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,64-2,42 (1H, m), 2,02 (2H, m), 0,90-0,78 (3H, m).

Ejemplo 202**2-{4-[4-(2-Fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-5-trifluorometil-pirimidina**

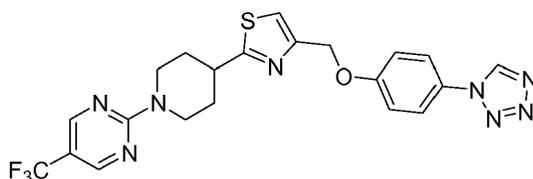
10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,94 (1H, s), 8,47 (2H), 7,53-7,27 (4H, m), 5,34 (2H), 5,02-4,62 (2H, m), 3,52-2,97 (3H, m), 2,73-2,47 (1H, m), 2,17-2,01 (2H, m), 0,94-0,78 (3H, m).

Ejemplo 203**5-Etil-2-{4-[4-(4-metanosulfonil-benziloximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,17 (2H, s), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 4,83 (2H, m), 4,71 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,27 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,98 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,19 (3H, m).

Ejemplo 204**5-Fluoro-2-4-[4-(2-fluoro-4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina**

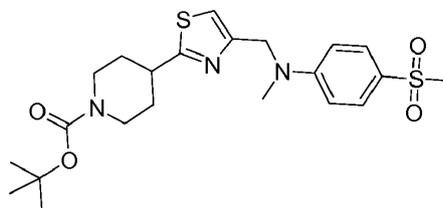
20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,52 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,25 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,81 (2H, m).

Ejemplo 205

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,91 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,61 (2H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,96 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,82(2H, m).

Ejemplo 206

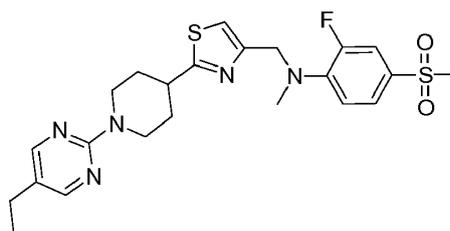
Terc-butil éster del ácido 4-(4-[[4-(4-metanosulfonyl-phenyl)-methyl-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-piperidin-1-carboxílico



5 Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 4-{4-[[4-(4-metanosulfonyl-phenyl)-methyl]-thiazol-2-yl]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 138**) (0,10 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió NaH (2 equiv.) en una porción individual a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (10 equiv.). Después de agitarse durante 3 horas, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc 1:1) proporcionó el producto esperado. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,73 (2H, m), 6,78 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,19 (3H, s), 3,12 (1H, m), 3,01 (3H, s), 2,87 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 207

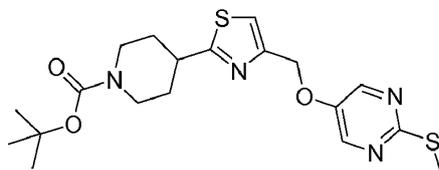
15 **{2-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-thiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-phenil)-metil-amina**



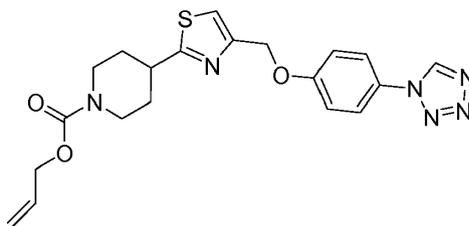
20 El **Ejemplo 207** se sintetizó de manera análoga al **Ejemplo 206** utilizando {2-[1-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-thiazol-4-ilmetil}-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-phenil)-amina (**Ejemplo 141**) como material de partida. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (2H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,80 (2H, m), 4,62 (2H, s), 3,24 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,00 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,19 (3H, t).

Ejemplo 208

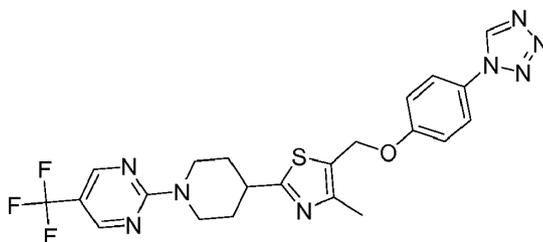
Terc-butil éster del ácido 4-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-iloximetil)-thiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



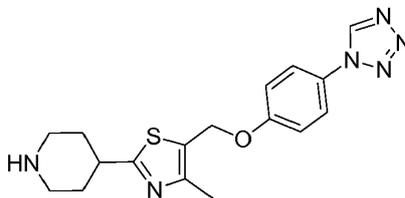
25 El **Ejemplo 208** se preparó a partir del *tert*-butil éster del ácido 4-(4-clorometil-thiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**Intermedio 1**) y 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ol de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 1**. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,35 (2H, s), 7,23 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,22 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 209**Alil éster del ácido 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico**

5 El **Ejemplo 209** se preparó a partir del 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (**Intermedio 4**) y cloroformiato de alilo de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 22**. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,96 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,18 (2H, m), 5,96 (1H, m), 5,31 (1H, m), 5,22 (3H, m), 4,61 (2H, m), 4,29 (2H, m), 3,21 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,78 (2H, m).

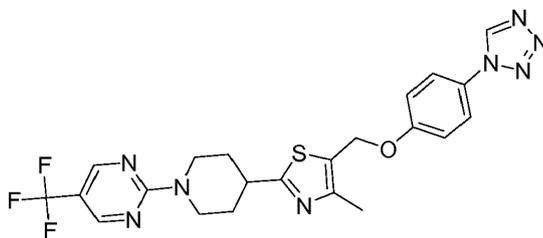
Ejemplo 210**2-[4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-trifluorometil-pirimidina**

10

Etap 1: 4-[4-Metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

15

Una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 93**) (500 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con 1,5 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y todo el disolvente se retiró al vacío proporcionar el producto deseado en forma de una sal HCl.

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

20

Este compuesto se preparó a partir de hidrocloreto de 4-[4-metil-5-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina de una manera similar a la que se describió en el **Ejemplo 47**. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,94 (1H, s), 8,49 (2H, s), 7,64 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,95 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,77 (2H, m).

Ejemplo Biológico 1**Ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina y sitagliptina**

25 Este ejemplo muestra que en ratones, la coadministración de 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-

piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina mejora la excursión de glucosa con respecto al tratamiento con uno de los compuestos solo.

5 Se sometió a ratones C57B1/6J a ayuno durante 6 horas antes de la administración del fármaco. Se midió la glucosa en sangre después del ayuno de 6 horas (T 30 min), y los animales se clasificaron en grupos equilibrados con respecto a niveles de glucosa en ayunas. En T30, se administró suspensión farmacológica a los ratones por sonda oral. La glucosa se administró a T0 min a 2 g/kg. El volumen de administración fue de 5 ml/kg de peso corporal. Se tomaron muestras de sangre a T0, antes de la administración de glucosa, después a 15, 30, 60, 90 y 120 min después de la administración de glucosa para medición de la glucosa por glucómetro. Se usaron 10 ratones para cada grupo de dosis. La formulación 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina fue de carboximetilcelulosa al 1 %, Tween 80 al 2 % preparado de una manera esencialmente como se describe en el Ejemplo 2. La formulación fue una suspensión y se agitó continuamente durante la dosificación de los animales.

15 Los niveles de glucosa se representaron frente al tiempo y se determinó el área de incremento bajo la curva (AUC) de la excursión de glucosa de T0 a T120 usando GraphPad Prism 5.1. Se determinó la significación estadística de diferencias en la AUC entre el tratamiento compuesto y el vehículo mediante ensayo de Kruskal-Wallis no paramétrico con post ensayo de Dunn. Las diferencias con un p-valor $\leq 0,05$ se consideraron significativas. Se determinaron las diferencias estadísticas en los niveles de glucosa en cada punto temporal durante OGTT por ANOVA de dos vías con post ensayo de Bonferroni. Las diferencias con un p-valor $\leq 0,05$ se consideraron significativas.

20 Los datos como se proporcionan en la Figura muestran que la AUC para ratones tratados con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina solamente a 30 mg/kg fue de aproximadamente 3200 mg.min/dl. La AUC para ratones tratados con sitagliptina solamente a 10 mg/kg fue aproximadamente 2800 mg.min/dl. La AUC para ratones tratados tanto con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a 30 mg/kg y sitagliptina a 10 mg/kg fue de aproximadamente 1900 mg.min/dl.

25 **Ejemplo Biológico 2**

Ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina

30 Este ejemplo muestra que en ratas con obesidad inducida por dieta (DIO), la coadministración de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina mejora la excursión de la glucosa con respecto al tratamiento con uno de los compuestos solamente.

35 Se incluyeron un total de 40 ratas DIO en el estudio. Al comienzo del experimento, los animales tenían 23 semanas de edad (19 semanas con dieta alta en grasas). Las ratas se alojaron con un ciclo de luz controlado (luz de 6:00-18:00 h) en condiciones de temperatura y humedad controladas. Se les ofreció una dieta alta en grasas hipercalórica (N° 12266B; Research Diets) y agua a voluntad, hasta 16 horas antes del OGTT, cuando se inicia el ayuno por retirada del alimento.

Dieta HE: Dieta de alta energía (4,41 kcal/g - % de Energía: Carbohidratos 51,4 kcal %, Grasas 31,8 kcal %, Proteínas 16,8 kcal %; dieta N ° 12266B; Research Diets, Nueva Jersey, Estados Unidos).

40 Una semana antes del OGTT, los animales se transfirieron a un alojamiento individual (1 rata/jaula). El OGTT estuvo precedido de un periodo previo de 3 días con manipulación diaria y para acostumbrar a los animales al procedimiento de inyección PO.

Los animales se estratificaron de acuerdo con el peso corporal y la concentración de glucosa en sangre en ayunas el día 0 y se les asignó a uno de los siguientes grupos de tratamiento. Después de la estratificación, no hubo diferencia estadísticas entre los pesos corporales promedio o las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas de los diferentes grupos de tratamiento.

45 Grupo 1. Vehículo (n=10)

Grupo 2. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (300 mg/kg, n=10)

Grupo 3. vildagliptina (5 mg/kg, n=10)

Grupo 4. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (300 mg/kg) + vildagliptina (5 mg/kg) (n=10)

50 **PREPARACIÓN DE VEHÍCULO Y COMPUESTO**

El vehículo fue CMC 1 % (p/v), TWEEN80 2 % (p/v) (CMC/T80). En un vaso de precipitados de vidrio, se añadieron 4 gramos de Tween 80 (polisorbato 80) a 194 ml de agua DI y se agitó. A la solución de agitación se le añadieron gradualmente 2 gramos de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, viscosidad media). La solución se agitó durante

toda la noche hasta que se formó una solución uniforme transparente.

5 Se prepararon preparaciones de suspensión de dosificación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina. Para dosificación a 300 mg/kg en un volumen de dosificación de 5 ml/kg, las suspensiones de dosificación se prepararon en suspensiones de 60 mg/ml en el vehículo. Se añadieron 1980 mg (para 60 mg/ml) de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a un vaso de precipitados de vidrio. Al vaso de precipitados se le añadieron aproximadamente 15 ml de vehículo para humedecer el compuesto completamente (mediante rotación suave) y después q.s. a 33 ml con un vehículo CMC/T80.

10 A continuación, los vasos de precipitados se pusieron cubiertos en un sonicador en baño y se sonicaron durante aproximadamente 30 min o más hasta que no fueron visibles masas. El vaso de precipitados se cubrió para evitar la evaporación y se agitó con una barra agitadora magnética durante toda la noche. La suspensión se sedimentará al fondo del recipiente una vez que se detenga la agitación, de modo que los vasos de precipitados deben mantenerse en las placas agitadoras durante todo el procedimiento de dosificación.

Preparación de solución de vildagliptina

15 Para dosificar a 5 mg/kg en un volumen de dosificación de 5 ml/kg, las soluciones de dosificación se prepararon como soluciones de 1 mg/ml. Para experimentos que usaban solamente vildagliptina, se disolvieron 33 mg de vildagliptina en 33 ml del vehículo CMC/T80.

Para los animales tratados tanto con vildagliptina como con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, se añadieron 33 mg de vildagliptina a un lote de 33 ml de suspensión de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina como se ha descrito anteriormente.

20 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Las ratas DIO se manipularon durante tres días antes del OGTT, para acostumbrarlas al procedimiento de sonda oral. El día antes del OGTT (día -1) los animales se cambiaron a jaulas limpias y se sometieron a ayuno total desde las 18:30 horas.

25 El día 0, el peso corporal y la concentración de glucosa en sangre en ayunas de cada animal individual se determinaron y se usaron para estratificación.

Los animales se dosificaron por sonda oral a los 60 minutos ($t = -60$) antes de que se administrará la carga de glucosa oral. Para evitar que el compuesto de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina se sedimentara, la suspensión se agitó durante todo el procedimiento de dosificación completo.

30 A $t = 0$ minutos, se proporcionó a los animales una carga de glucosa oral de 2 mg/kg mediante un tubo gástrico unido a una jeringa para asegurar una dosificación precisa. Para el control de los niveles de glucosa en plasma, se tomó una muestra de sangre de 100 μ l en tubos heparinizados a $t = -60, 0, 2, 15, 30, 60, 120$ y 240 minutos. Adicionalmente, se recogió una muestra de sangre de 200 μ l en cada uno de estos puntos temporales para la determinación de las concentraciones de GLP-1 activo e insulina en plasma. Después de tomar muestras en tubos recubiertos con EDTA, se añadieron 2 μ l de vildagliptina para inhibir cualquier actividad de DPP IV.

35 Después del OGTT, los animales se sacrificaron mediante anestesia con CO₂ seguido de decapitación.

Se midieron los niveles de glucosa en sangre y plasma en un analizador Biosen (aparato Biosen s_line, EKF diagnostics). Se determinaron los niveles de insulina y GLP-1 activo en plasma en un Luminex System, por duplicado.

40 Los resultados se presentan como la media \pm ETM (error típico de la media), a no ser que se indique de otro modo. Se llevó a cabo la evaluación estadística de los datos usando análisis de varianza de una vía (ANOVA) con análisis post-hoc apropiado entre grupos de vehículo y tratamiento en los casos en los que se establezca significación estadística ($p < 0,05$; PLSD de Fisher).

45 Las Figuras 2 y 3 muestran los datos obtenidos de un experimento de OGTT. La Figura 2 muestra el ciclo temporal de un experimento de OGTT. La combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina fue más eficaz en la reducción de los niveles de glucosa en plasma que uno de los compuestos por sí solo.

La Figura 3 muestra la AUC de los niveles de glucosa en plasma de T0 a T120 minutos. La combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina fue más eficaz en la reducción de los niveles de glucosa en plasma que uno de los compuestos por sí solo.

50 Ejemplo Biológico 3

Niveles de insulina en plasma de ratas DIO cuando se tratan con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina. Se ensayó el nivel de insulina en plasma de ratas DIO como

se ha descrito en el Ejemplo 2. Se prepararon 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina como en el Ejemplo 2.

La Figura 4 muestra un ciclo temporal de los niveles de insulina en plasma de T0 a T240 minutos. La combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina fue más eficaz en la reducción de los niveles de insulina en plasma que uno de los compuestos por sí solo.

Ejemplo biológico 4

Secreción de incretina de ratones tratados con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina. Este ejemplo muestra que en ratones, la coadministración de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (compuesto 1) y sitagliptina estimuló la secreción de incretina en comparación con el tratamiento con uno de los compuestos solo. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, sitagliptina y vildagliptina se prepararon como los Ejemplos 1 y 2.

Los ratones se sometieron a ayuno durante 6 h antes de la administración de fármaco. Se midió la glucosa en sangre después del ayuno de 6 h (T30 min) y los animales se clasificaron en 6 grupos equilibrados con respecto a los niveles de glucosa en ayunas y peso corporal. A T30 min, la suspensión farmacológica como se ha preparado en el Ejemplo 1 de la presente memoria, se administró a los ratones por sonda oral. Se proporcionó a todos los grupos sitagliptina a 100 mg/kg y se proporcionó compuesto 1 a 1, 3, 10, 30 y 300 mg/kg. Se seleccionó sitagliptina 100 mg/kg ya que esta dosis es mayor que la requerida para conseguir 80 % de inhibición de DPP-IV en ratones durante el periodo de tiempo evaluado en este estudio. (Kim *et al.*, 2005). Se administró glucosa (2 g/kg) por sonda oral a T0. Los animales se anestesiaron y se extrajo sangre por punción cardiaca terminal 10 minutos después de la administración de glucosa. Para abordar los efectos en la producción de incretina, se midieron los niveles GIP totales. Ya que no pudieron obtenerse cantidades suficientes de plasma para medir GLP-1 total (activo + inactivo), solamente se midió el GLP-1 activo. El inhibidor de DPP-IV sitagliptina se coadministró para evitar la degradación de GLP-1 activo por DPP-IV (Kim *et al.*, 2005). La significación estadística de las diferencias en los niveles de GLP-1, GIP y glucosa entre el tratamiento con compuesto + sitagliptina y solamente sitagliptina se determinó por ANOVA de una vía con post ensayo de Dunnet. Las diferencias con un p valor menor que 0,05 se consideraron significativas. (Kim D, Wang L, Beconi M, *et al.*, (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 48(1):141-51. 2005.)

La Figura 5 muestra los datos obtenidos del experimento. Dosificaciones crecientes de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina proporcionadas además de sitagliptina a 100 mg/kg estimularon la secreción de GLP-1 activo.

Ejemplo biológico 5

Secreción de incretina de ratas DIO tratadas con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina

Se determinaron los niveles en plasma de GLP-1 activo de ratas DIO como se ha descrito en el Ejemplo 2. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina se prepararon como en el Ejemplo 2.

La Figura 6 muestra que la combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina fue más eficaz en el aumento de los niveles en plasma en GLP-1 activo que uno de los compuestos por sí solo. La Figura 5b muestra que la combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y vildagliptina fue más eficaz en el aumento de los niveles en plasma en GLP-1 que uno de los compuestos por sí solo.

Ejemplo biológico 6

Secreción de incretina de ratones C57BL/6J y ratas DIO tratados con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina

Este ejemplo muestra que en ratones C57BL/6J, la coadministración de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina estimuló la secreción de incretina en comparación con el tratamiento con uno de los compuestos por sí solo. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, y sitagliptina se prepararon como en el Ejemplo 1.

Los ratones se sometieron a ayuno durante 6 h antes de la administración del fármaco. 5-Etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina se prepararon como en el Ejemplo 1. Se midió la glucosa en sangre después del ayuno de 6 h (T30 min), y los animales se clasificaron en 6 grupos equilibrados con respecto a niveles de glucosa en ayunas y peso corporal. A T30 min, se administró suspensión farmacológica a los ratones por sonda oral. Se proporcionó a los grupos bien vehículo o bien 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a 30 mg/kg, o sitagliptina a 1 mg/kg o una combinación de sitagliptina (1 mg/kg) y 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (30 mg/kg). Se administró glucosa (2 g/kg) por sonda

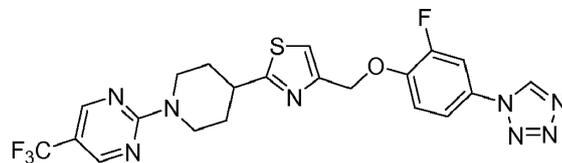
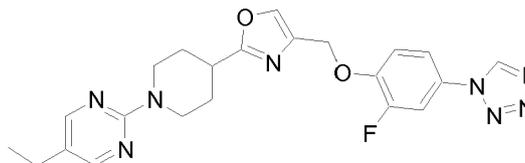
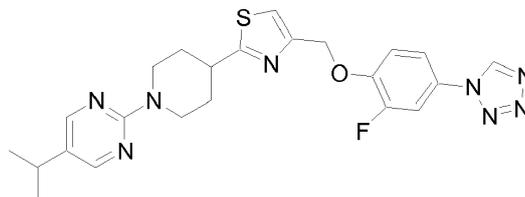
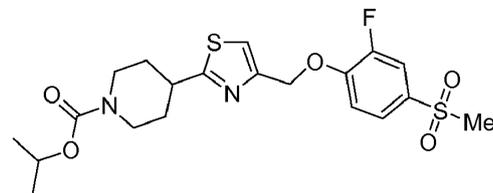
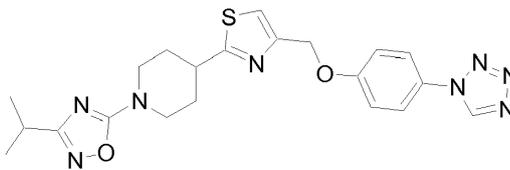
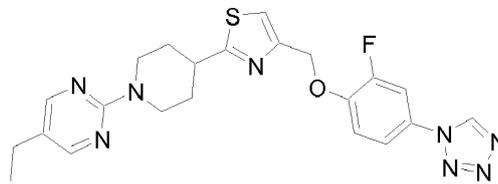
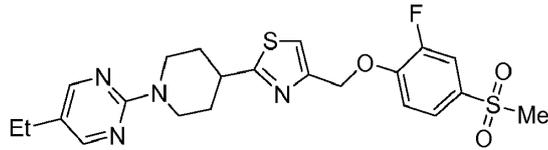
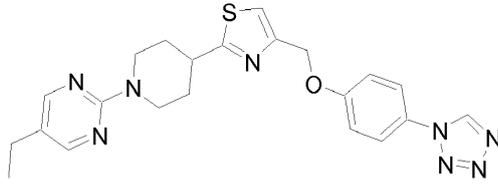
5 oral a T0. Se anestesió a los animales y se extrajo sangre por punción cardiaca terminal 2 minutos después de la administración de glucosa. Ya que no pudieron obtenerse cantidades suficientes de plasma para medir GLP-1 total (activo + inactivo), solamente se midió el GLP-1 activo. La significación estadística de las diferencias en los niveles de GLP-1 entre el tratamiento con un compuesto y vehículo se determinó por ensayo de Kruskal-Wallis no paramétrico con post ensayo de Dunn. Las diferencias con un p-valor $\leq 0,05$ se consideraron significativas.

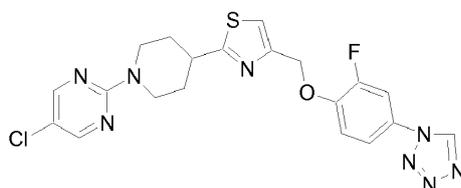
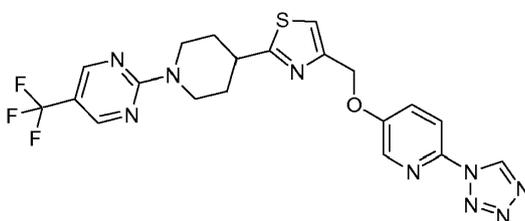
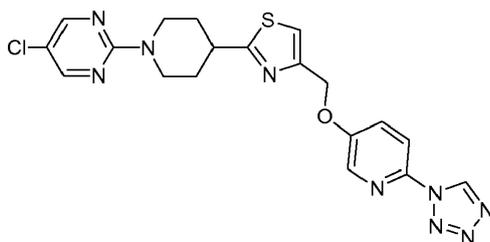
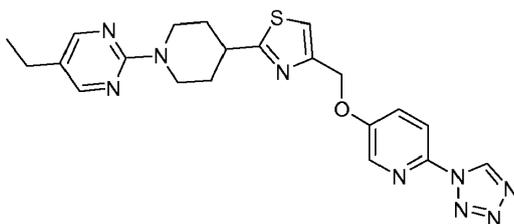
La Figura 7 muestra que la combinación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sitagliptina fue más eficaz en el aumento de los niveles en plasma en GLP-1 activo a los 2 minutos que uno de los compuestos por sí solo.

10 Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en la presente memoria y la enseñanza de la presente memoria descriptiva debe resolverse en favor de esta última. De forma similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o expresión y una definición de la palabra o expresión como se proporciona en la presente memoria descriptiva debe resolverse en favor de esta última.

REIVINDICACIONES

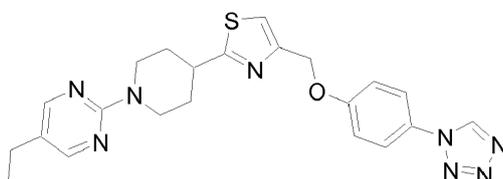
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y un inhibidor de DPP IV, para uso en un método para
- (i) tratar la diabetes,
 - (ii) reducir los niveles de glucosa en sangre,
 - (iii) reducir los niveles de insulina en sangre,
 - (iv) aumentar los niveles de incretinas en sangre,
 - (v) reducir los niveles de triglicéridos en sangre, o
 - (vi) aumentar la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 10

2. El compuesto e inhibidor de DPP IV para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

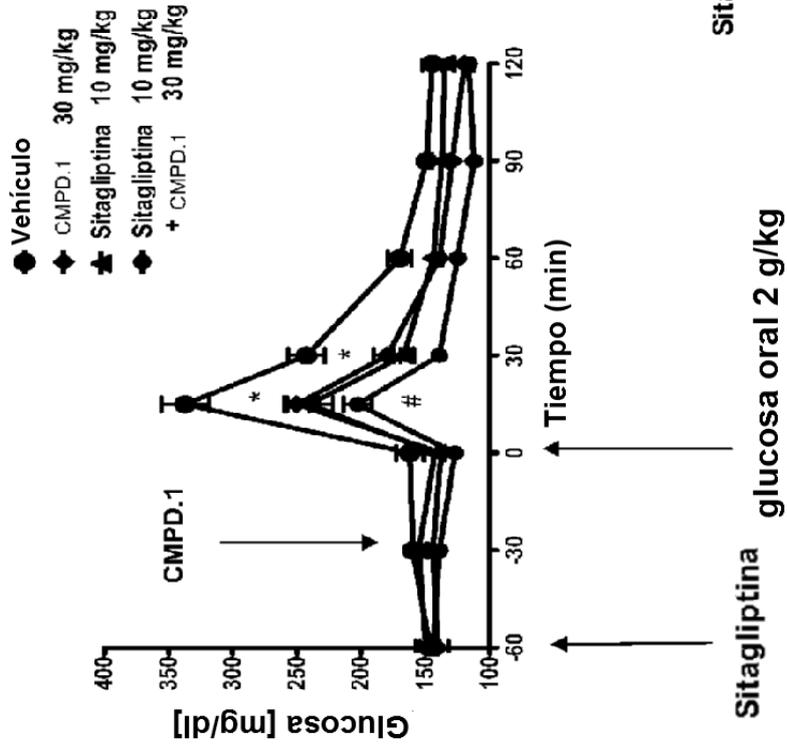
- 15 3. El compuesto e inhibidor de DPP IV para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de DPP-IV se selecciona del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina y alogliptina.
4. El compuesto e inhibidor de DPP IV para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de DPP-IV es sitagliptina.
- 20 5. El compuesto e inhibidor de DPP IV para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de DPP-IV es vildagliptina.

6. El compuesto e inhibidor de DPP IV para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha incretina se selecciona del grupo que consiste en GLP-1 y GIP.
- 5 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, y un inhibidor de DPP IV, como una preparación combinada para uso simultáneo separado o secuencial en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 10 8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, y un inhibidor de DPP IV, para el uso combinado en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 15 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para uso en combinación con un inhibidor de DPP IV, en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 20 10. Un inhibidor de DPP IV para uso, en combinación con un compuesto como se define en la reivindicación 1, en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 25 11. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para uso en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa en un paciente que se ha tratado previamente con un inhibidor de DPP IV.
- 30 12. Un inhibidor de DPP IV en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en un paciente que se ha tratado previamente con un compuesto como se define en la reivindicación 1.
- 35 13. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para uso en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en donde el compuesto se administra, o se prepara para administración, con un inhibidor de DPP IV.
- 40 14. Un inhibidor de DPP IV para uso en: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en donde el inhibidor de DPP IV se administra, o se prepara para administración, con un compuesto como se define en la reivindicación 1.
- 45 15. Uso de (a) un compuesto como se define en la reivindicación 1, y (b) un inhibidor de DPP IV, en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa.
- 50 16. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en donde el medicamento se administra, o se prepara para administración, con un inhibidor de DPP IV.
- 55 17. Uso de un inhibidor de DPP IV en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en donde el medicamento se administra, o se prepara para administración, con un compuesto como se define en la reivindicación 1.
18. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en un paciente se ha tratado previamente con un inhibidor de DPP IV.

19. Uso de un inhibidor de DPP IV en la fabricación de un medicamento para: tratamiento de la diabetes; reducción de los niveles de glucosa en sangre; reducción de los niveles de insulina en sangre; aumento de los niveles de incretinas en sangre; reducción de los niveles de triglicéridos en sangre; y/o aumento de la producción de insulina dependiente de glucosa, en un paciente que se ha tratado previamente con un compuesto como se define en la reivindicación 1.

5

Curvas de Glucosa



AUC de Glucosa

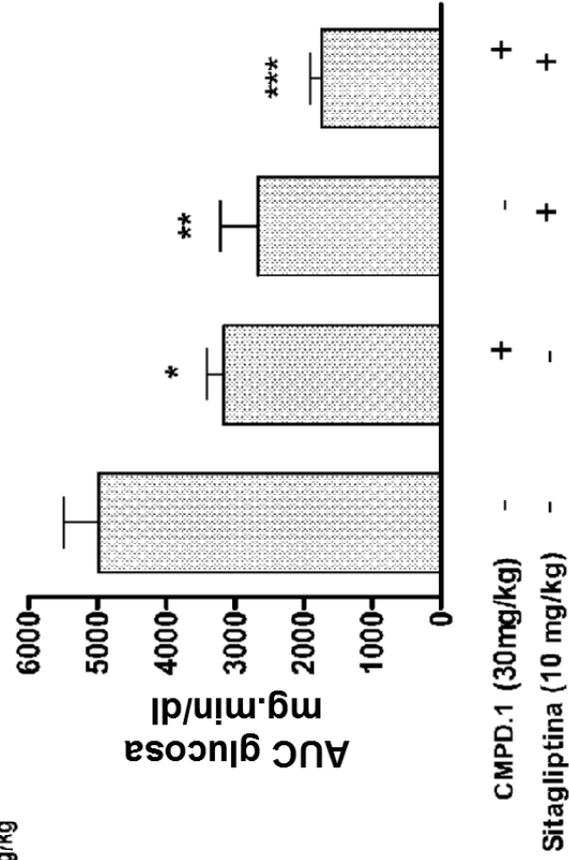


Figura 1

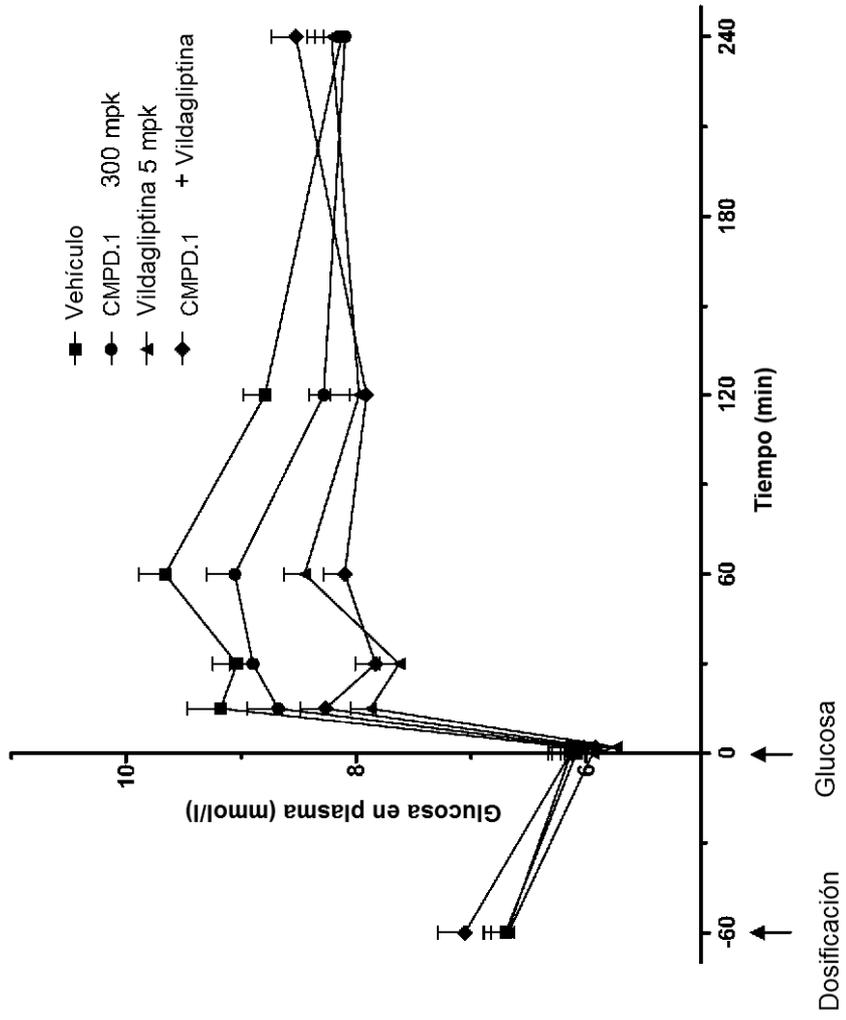
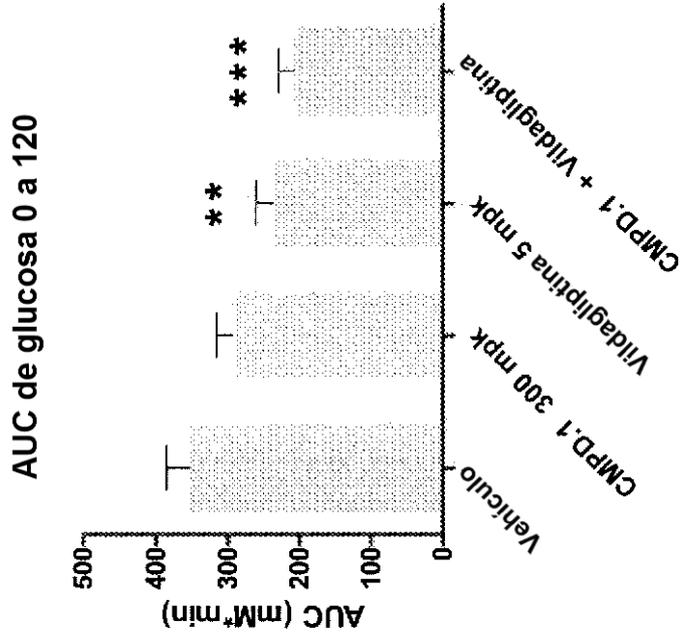


Figura 2



** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a vehículo (ANOVA, PLSD de Fisher)

Figura 3

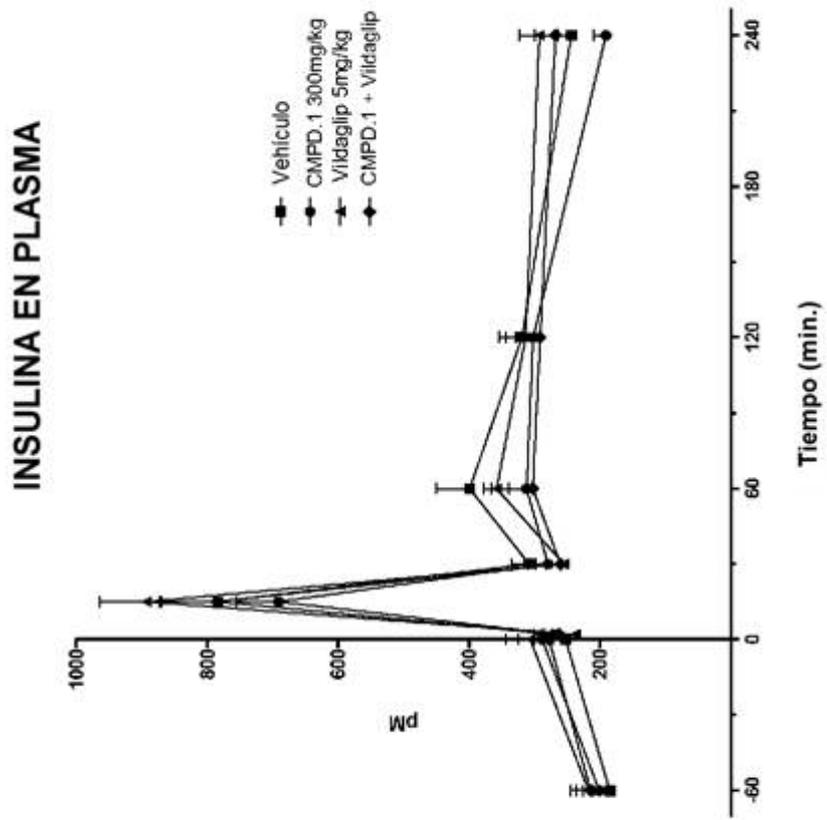


Figura 4

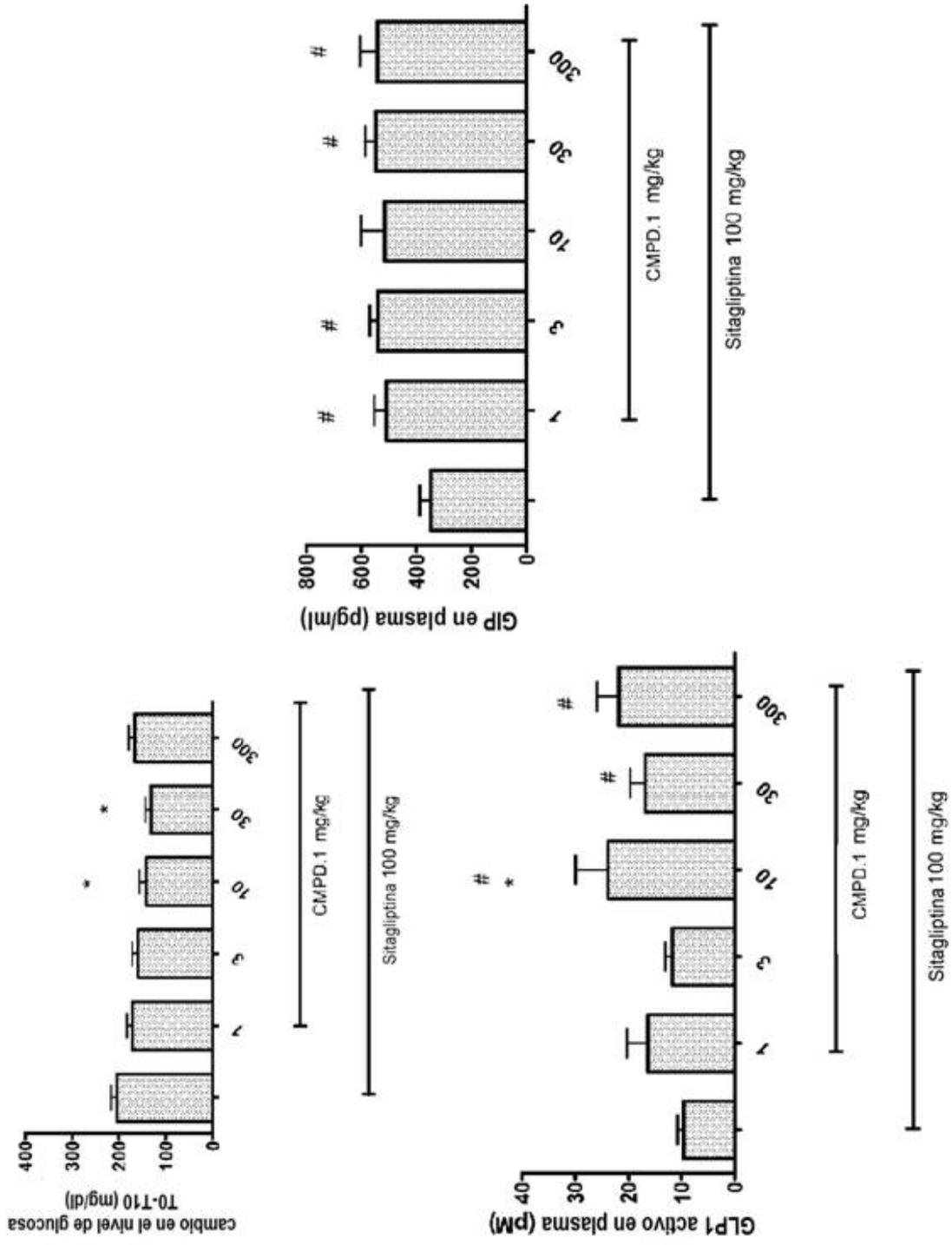
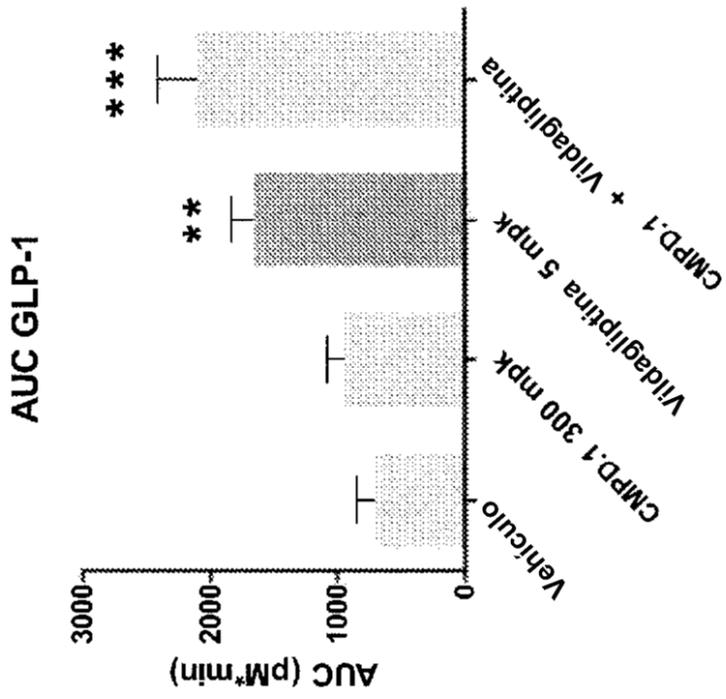


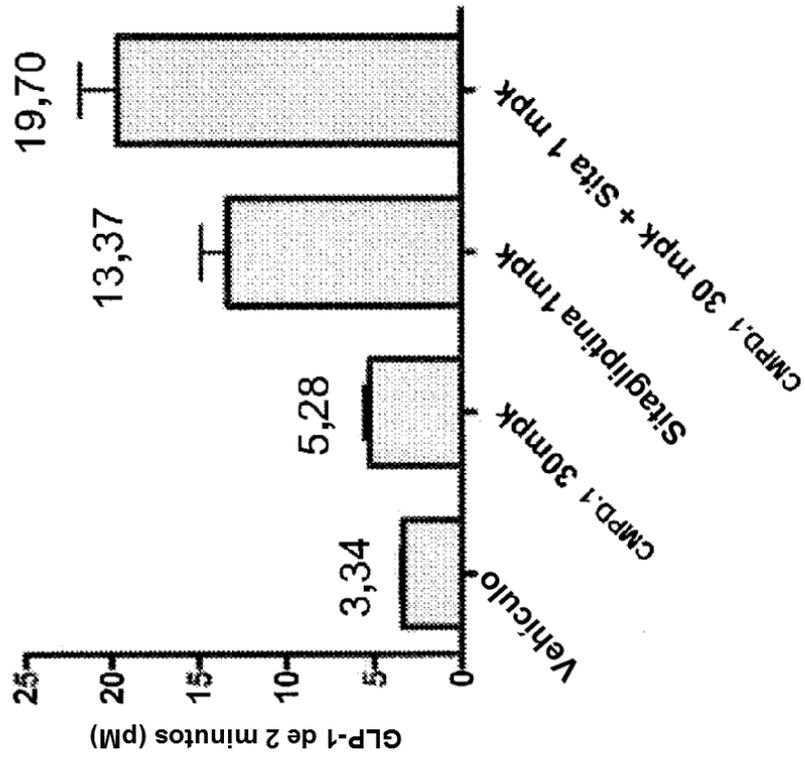
Figura 5



** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a vehículo (ANOVA, PLSD de Fisher)

Figura 6

OGTT de ratón



**** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a vehículo (ANOVA, PLSD de Fisher)**

Figura 7