

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 589 736**

51) Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4965	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/497	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)		
C07D 263/48	(2006.01)	A61K 31/53	(2006.01)		
C07D 277/42	(2006.01)	A61K 31/421	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4427	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007 E 10179556 (5)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2301923**

54) Título: **Derivados de piridina como inhibidores de DGAT**

30) Prioridad:

31.03.2006 US 787859 P

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

16.11.2016

73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72) Inventor/es:

**SERRANO-WU, MICHAEL H.;
KWAK, YOUNG-SHIN y
LIU, WENMING**

74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 589 736 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

Derivados de piridina como inhibidores de DGAT

Antecedentes de la invención

5 La obesidad se puede considerar como un trastorno del equilibrio energético, que surge cuando la entrada de energía excede la producción de la energía, con la mayoría del exceso de calorías convertidas en triglicéridos y almacenadas en el tejido adiposo. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad intentan restablecer el equilibrio energético, disminuyendo principalmente la entrada de energía, ya sea suprimiendo el apetito o interfiriendo con la absorción de lípidos en el destino delgado. Debido al rápido aumento en la prevalencia de la obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia en las actuales terapias de medicamentos, son necesarias novedosas terapias farmacológicas para la obesidad.

10 Una estrategia terapéutica potencial, implica la inhibición de la síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos son esenciales para la fisiología normal, el exceso de acumulación de triglicéridos da lugar a la obesidad y, particularmente cuando esta ocurre en tejidos no-adiposos, se asocia con la resistencia a la insulina. DGAT es una enzima que cataliza la última etapa en la biosíntesis del triacilglicerol. DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con una acil-CoA graso resultando en la Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que muestran actividad de DGAT: DGAT1 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 1, véase Cases y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 2, véase Cases y col., J. Biol. Chem. 276: 38870-38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten una significativa homología de la secuencia de proteína. Es importante destacar que, ratones carentes DGAT1 se protegen de la ganancia de peso inducida de una dieta alta en grasas y resistencia a la insulina (Smith y col., Nature Genetics 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones carentes DGAT1 sugiere que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de obesidad y las complicaciones asociadas a la obesidad.

15 El documento WO2006113919 desvela los derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO2006044775 desvela los derivados del ácido bifenil-4-il-carbonilamino que tiene actividad inhibidora de DGAT.

20 El documento WO2006134317 desvela los derivados del oxadiazol que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO2006082952 desvela los derivados de amida que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO2006082010 desvela los compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

25 Los documentos WO 2006/019020 A1 y WO 2006/004200 A1 desvelan derivados de urea que tienen actividad inhibidora de DGAT.

30 El documento WO 2005/044250 A1 desvela los compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO 2005/013907 A2 desvela los derivados de pirrolo[1,2-b] que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento WO 2005/072740 A2 desvela los compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

35 El documento JP 2005/206492 A2 desvela los compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento JP 2004/067635 A2 desvela los diésteres del ácido fosfónico que tienen actividad inhibidora de DGAT. El documento US 2004/0224997 A1 desvela los derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT1.

40 El documento WO 2004/04775 A2 desvela heterociclos que contienen nitrógeno bicíclico fusionado que tienen actividad inhibidora de DGAT.

El documento US 2005/0101660 A1 desvela derivados de dibenzo-p-dioxano que tienen actividad inhibidora de DGAT.

45 El documento US 2005/0143422 A1 se refiere a biaril sulfonamidas y su uso como inhibidores de la metaloproteinasa.

El documento WO 00/25780 se refiere a los compuestos de amina de la estructura general X-N(R)-B-D y su uso como inhibidores de IMPDH.

El documento WO 01/42241 se refiere a los compuestos de piridazina sustituidos que tienen actividad inhibidora de la citoquina.

El documento WO 02/055484 A1 se refiere a un compuesto de la fórmula general $R^1-X^1-Y-X^2-A-B-X^3-N(-X^4-R^2)-Z-Ar$,

en la que A y B representan anillos aromáticos de 5 o 6 miembros. El compuesto puede usarse como un depresor de lípidos en sangre.

El documento WO 02/085891 A1 se refiere a derivados de cromano 2,6-sustituidos que son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas del beta-3 adrenoreceptor.

- 5 El documento WO 02/11724 A2 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 2-piridinaminas que se pueden utilizar para prevenir la muerte celular isquémica.

El documento WO 03/062215 A1 se refiere a tia-/oxa-/pirazoles sustituidos para inhibir la actividad de una o más proteínas cinasas.

- 10 El documento WO 2004/000788 A1 se refiere a compuestos de la anilina ureido-sustituidos, que son útiles como inhibidores de la serina proteasa.

El documento WO 2004/032882 A2 se refiere a los derivados del oxazol que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de la proteína cinasa.

El documento WO 2004/041810 A1 se refiere a los compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno, que son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la proteína cinasa.

- 15 El documento WO 2004/046133 A1, se refiere a amino-heterociclos útiles como antagonistas de VR-1 para tratar el dolor.

El documento WO 2004/089286 A2, se refiere a los compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno que son útiles para tratar trastornos asociados con actividad anormal de la tirosina cinasa.

- 20 El documento WO 2004/110350 A2 se refiere a los compuestos de la estructura general (A)-L_A-(B)-L_B-(C)-L_C-(D) en la que A, B, C y D representan fracciones arilo/heteroarilo. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.

El documento WO 2005/012295 A1, se refiere a derivados benzoisotiazoldioxo tiazol sustituidos que son útiles para tratar la diabetes.

- 25 El documento WO 2005/016862 A1, se refiere a derivados del ácido arilalcanoico sustituidos que tiene actividad supresora de la producción de la prostaglandina.

El documento WO 2005/085227 A1, se refiere a compuestos de piridina que son útiles como inhibidores de la actividad de la cinasa PKB/AKT y en el tratamiento del cáncer y la artritis.

El documento WO 2005/100344 A1, se refiere a los compuestos que comprenden fracciones de piridazina y pirimidina sustituidas. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad de una serina/treonina proteína cinasa.

- 30 El documento WO 2005/116003 A2, se refiere a derivados sustituidos del dióxido de oxazolobenzisotiazol que son útiles en el tratamiento de la diabetes.

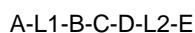
El documento WO 98/46574, se refiere a derivados de piridazina y ftalazina que son útiles como anticonvulsivos.

El documento WO 99/24404, se refiere a los compuestos de piridina sustituidos que son útiles como agentes antiinflamatorios.

- 35 Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona derivados que son útiles para tratar o prevenir afecciones o trastornos asociados a la actividad de DGAT1 en animales, particularmente humanos.

El compuesto proporcionado por la presente invención tiene la siguiente estructura



- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterociclico sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que los sustituyentes del resto A se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

L1 se selecciona entre -N(H)-, -C(O)NH- o -NHC(O)-;

5 B es una piridina divalente sustituida o sin sustituir en el que los sustituyentes del resto B se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

C es un fenilo divalente sustituido o sin sustituir en el que los sustituyentes del resto C se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

D es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros;

10 L2 es un grupo alquilo C₁₋₄; y

E es un grupo carboxilo.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los mismos.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como se ha definido anteriormente y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona combinaciones farmacéuticas que comprenden:

i) un compuesto como se ha descrito anteriormente

ii) al menos un compuesto seleccionado entre

a) agentes antidiabéticos,

20 b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes anti-obesidad,

d) agentes anti-hipertensivo,

e) agonistas de los receptores activadores de los proliferadores de la peroxisoma.

25 La presente invención también proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso en el tratamiento de diabetes Tipo 2.

Descripción detallada de la invención

30 A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos individualmente o como parte de un grupo mayor, por ejemplo, donde un punto de unión de un cierto grupo se limita a un átomo específico dentro de ese grupo.

35 La expresión "alquilo sustituido o sin sustituir" se refiere a grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen 1-20 átomos de carbono, preferiblemente 1-10 átomos de carbono, que contienen de 0 a 3 sustituyentes. Los grupos alquilo sin sustituir ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo y octilo. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: halo, hidroxilo, alcanóilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcanóilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, carbamoilo, ciano, carboxi, acilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralcanóilo, aralquiltio, arilsulfonilo, ariltio, aroílo, aroilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, aralcoxi, guanidino, amino opcionalmente sustituido, heterocicliilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

40 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente

sustituídos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales que puede contener uno o más dobles enlaces carbono a carbono, o el cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carboxi, alcocarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo.

- 5 Los grupos hidrocarburo monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Los grupos hidrocarburo bicíclicos ejemplares incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

- 10 Los grupos hidrocarburo tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo.

El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-.

- 15 El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, completamente saturado o insaturado, aromático o no aromático cíclico, por ejemplo, que es un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en el menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico puede estar unido en un heteroátomo o un átomo de carbono.

- 20 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, piridil N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, y 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo.

- 25 El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término "divalente" se refiere a un residuo unido al menos a dos residuos y que tiene opcionalmente sustituyentes adicionales. Como ejemplo, dentro del contexto de la presente invención, la expresión "residuo fenilo divalente sustituido o sin sustituir" se considera equivalente a la expresión "residuo fenileno sustituido o sin sustituir".

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura

- 30
$$A-L1-B-C-D-L2-E$$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterociclilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo el que los sustituyentes del resto A se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

- 35 L1 se selecciona entre -N(H)-, -C(O)NH- o -NHC(O)-;

B es una piridina divalente sustituida o sin sustituir en el que los sustituyentes del resto B se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

C es un fenilo divalente sustituido o sin sustituir en el que los sustituyentes del resto C se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

- 40 D es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros;

L2 es un grupo alquilo C₁₋₄; y

E es un grupo carboxilo.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los mismos.

En una realización preferida, el grupo L1 es un grupo amina -NH-.

En otra realización preferida, el grupo L1 es un grupo amida -C(O)NH- o -NHC(O)-.

El grupo amida que representa L1 puede tener las siguientes orientaciones:



5 Sin embargo, en una realización preferida, el átomo de carbono de carbonilo se une al resto A.

Además de los restos L1 y C-D a los que está unido, el resto B puede tener de 1 a 3 sustituyentes adicionales.

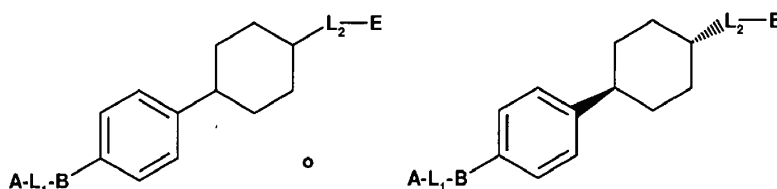
De acuerdo con la presente invención, el resto C dentro del elemento estructural C-D es un grupo fenilo divalente. Como se ha analizado anteriormente, los términos "fenileno" o "bencenodiilo" se consideran equivalentes.

10 El residuo de fenilo divalente puede estar sin sustituir o puede tener de 1 a 4 sustituyentes. Cuando el resto D es un anillo monocíclico no aromático divalente sustituido o sin sustituir, especialmente un ciclohexilo, el resto A-L1-B-C- y el resto -L2-E están en una configuración trans, por ejemplo



15 Los derivados de profármacos de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que tras la administración liberan el precursor *in vivo* a través de algunos procesos químicos o fisiológicos, por ejemplo, un profármaco que se llevará a pH fisiológico o a través de una acción enzimática se convierte en el precursor.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula;



20 diseñados respectivamente como el grupo SIGMA y el grupo SIGMA', en las que los restos A, L1, B y -L2-E son los mismos que los restos preferidos descritos en el presente documento anteriormente para la estructura A-L1-B-C-D-L2-E.

Los compuestos de la invención, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, poseen uno o más centros estereogénicos. Los diaestereoisómeros resultantes, isómeros ópticos, es decir, enantiómeros e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos, se incluyen por la presente invención.

Las realizaciones particulares de la invención son los compuestos:

25 Ácido (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

Ácido (4-{4-[6-(3-metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

Ácido (4-{4-[6-(3-Trifluorometilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

Ácido (4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

Ácido (4-{4-[6-(2-Fluorofenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

30 Ácido (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

Ácido (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

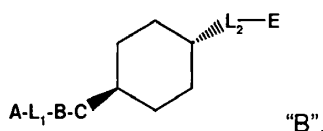
- Ácido (4-{4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-Fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 5 Ácido (4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido {4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 10 Ácido (4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético;
- 15 Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-fluorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético;
- Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético;
- Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 20 Ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- 25 Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(6-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- 30 Ácido [4-(4-{5-[(3-terc-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-terc-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

- Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- v(4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 5 v(4-{4-[5-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético; Ácido [4-(4-{5-[(6-Trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- 10 Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- 15 Ácido [4-(4-{5-[(6-Metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;
- (Ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético);
- Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(6-Isopropoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 20 Ácido (4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(2-Metoxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-[(1,2,4)Triazin-3-ilamino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3,5-Difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 25 Ácido (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[3-Fluoro-5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- 30 Ácido (4-{4-[5-(5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
- Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, los compuestos enumerados anteriormente están en forma de sus sales de potasio, sodio, clorhídrico, metanosulfónico, ácido fosfórico o sulfúricos. Las sales pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento.

- 5 En una realización más, los compuestos que se han enumerado anteriormente, en los que el resto D es un grupo ciclohexilo divalente sustituido o in sustituir, están en una configuración trans como se representa por la figura "B"



Los procesos descritos en el presente documento para la preparación de compuestos anteriores pueden realizarse en atmósfera inerte, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno.

- 10 En los compuestos de partida e intermedios que se convierten en los compuestos de la presente invención de una manera descrita en el presente documento, los grupos funcionales presentes, tales como amino, tiol, carboxilo y grupos hidroxilo, están opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo y hidroxilo protegidos son aquellos que pueden convertirse en condiciones moderadas en grupos amino tiol, carboxilo e hidroxilo sin destruir el marco molecular o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias no deseadas.
- 15

El propósito de introducir los grupos protectores, es proteger a los grupos funcionales de las reacciones no deseadas con los componentes de reacción, bajo las condiciones utilizadas para realizar una transformación química deseada. La necesidad y la elección de grupos protectores para una reacción particular, se conoce por aquellos de habilidad en el oficio y depende de la naturaleza del grupo funcional que se protege (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte y de las condiciones de reacción.

20

Los grupos protectores bien conocidos que reúnen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

- 25 Las reacciones que se han mencionado anteriormente se realizan de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia del diluyente, preferiblemente, como son inertes a los reactivos y son disolventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, TA o temperaturas elevadas, preferiblemente a o cerca del punto de ebullición de los disolventes utilizados, y a presión atmosférica o súper-atmosférica. Los disolventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos, se establecen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.
- 30

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir uno en otro de acuerdo con métodos comúnmente conocidos *per se*.

- 35 Dependiendo de la elección de los materiales iniciales y de los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o las mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de estos. Los posibles isómeros mencionados o las mezclas de estos están dentro del alcance de esta invención.

Cualquiera de las mezclas de isómeros, resultantes se puede separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 40 Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen ya sea en la forma libre, o en forma de sal de estos, preferiblemente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o como un derivado profármaco de los mismos.

- 45 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos, se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina y lisina. Las sales se pueden formar utilizando métodos

convencionales, de manera ventajosa en presencia de un disolvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de los últimos, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo, éter dietílico o acetonitrilo. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

5 Como alternativa, las sales de metal alcalino de compuestos ácidos también se pueden preparar a partir del éster correspondiente, es decir, el ácido metil o etil carboxílico éster. El tratamiento del éster apropiado con una base alcalina tal como hidróxido de sodio, potasio o litio en un solvente alcohólico o etéreo, puede producir directamente las sales de metal alcalino, que se pueden precipitar a partir de una mezcla de reacción, mediante la adición de un co-disolvente tal como éter dietílico o acetonitrilo.

10 Los compuestos de la invención, en general, pueden convertirse en sales de adición de ácidos, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C₁-C₄)-alcanocarboxílicos que, por ejemplo, están sin sustituir o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C₁-C₄)-alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos (por ejemplo por halógeno). Las sales preferidas se forman con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.

15 20 Estas sales pueden prepararse por suspensión o disolución de los compuestos preferidos en un disolvente orgánico o agua o mezcla apropiada de los dos, seguido de la adición del ácido apropiado. La sal resultante puede aislarse por precipitación y/o eliminación del disolvente. La precipitación de la sal puede mejorarse mediante la adición de codisolventes, tales como disolventes etéreos o acetonitrilo, enfriamiento, siembra, u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

25 30 Los derivados de profármacos de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que tras la administración liberal el precursor *in vivo* a través de alguno proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en el precursor. Los derivados de profármaco ejemplares son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en los que el acilo tiene un significado como se define en el presente documento.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización.

35 Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de afecciones mediadas por la actividad de DGAT1. De esta manera, tales compuestos pueden ser empleados vía terapéutica para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo 2 y obesidad.

La presente invención, además proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, en solitario o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas apropiadas para administración por vía enteral, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo los hombres, para el tratamiento de afecciones mediadas por actividad de DGAT1. Tales afecciones incluyen tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo 2 y obesidad.

Por lo tanto, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de este en conjunto o mezcla con excipientes o portadores apropiados para ya sea aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con:

a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

50 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para los comprimidos

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

5 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y se preparan de manera ventajosa supositorios a partir de suspensiones o emulsiones oleosas.

Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, de humectación o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas
10 composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75 %, preferiblemente aproximadamente 1-50 %, del principio activo.

Las formulaciones apropiadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente
15 aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que contiene un elemento soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y los medios para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención según se define anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis efectiva terapéuticamente como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados de la insulina y miméticos; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaril; ligandos del receptor de la sulfonilurea
25 insulínico tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa-cinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de la alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (glucagón similar al péptido-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y
30 miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como la vildagliptina;

b) agentes hipolipemiantes tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos del
35 FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor del hígado X); colestiramina; fibratos; resinas del ácido biliar - ácido nicotínico tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de absorción del colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol), y aspirina;

c) agentes anti-obesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del Receptor de Cannabinoide 1 (CB1) por
40 ejemplo rimonabant; y

d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, moexiprilo, perinodoprilo, quinaprilo, ramiprilo y trandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa de la membrana tales como digoxina; inhibidores de la neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de
45 ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotrilo; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas
50 del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

e) agonistas de los receptores activadores de los proliferadores de la peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la

solicitud de patente WO 2004/103995 i.e. los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos enumerados específicamente en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985 i.e. los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19 y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal de este.

Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la presente invención se puede administrar, ya sea de forma simultánea, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado mediante la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por códigos numéricos, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications).

Por consiguiente, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, hipolipemiantes, agentes anti-obesidad o agentes anti-hipertensivos, más preferiblemente de agentes antidiabéticos o hipolipemiantes como se describe anteriormente.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 kg pueden contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de manera ventajosa entre aproximadamente 5-500 mg del principio activo. La dosificación terapéuticamente efectiva del compuesto activo depende de la especie del animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, la edad y condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo, para utilizar en cualquier método como se define en este documento, que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se utiliza de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipemiantes, agentes anti-obesidad y agentes anti-hipertensivos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. El kit puede contener las instrucciones para su administración. La combinación puede ser una combinación fija (por ejemplo en la misma composición farmacéutica) o una combinación libre (por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas).

De manera similar, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente anti-diabético, un hipolipemiante, un agente anti-obesidad y un agente anti-hipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero con necesidad del mismo.

Como se utiliza a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento según se conoce por los expertos en la técnica pertinente y, en particular, incluye tratamiento preventivo, curativo, retraso del progreso y paliativo.

Las propiedades citadas anteriormente son demostrables con pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Dichos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, vía parenteral, de manera ventajosa vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-2} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede oscilar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg. Preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención, se puede evaluar, mediante los siguientes métodos o métodos bien descritos en la técnica:

La preparación de la enzima utilizada en este ensayo es una preparación de membrana de células Sf9 que sobreexpresan (His)₆DGAT1 humana. Durante todas las etapas, las muestras se refrigeraron a 4 °C. Las células Sf9 que expresan (His)₆DGAT1 humana se descongelaron a TA y se volvieron a suspender a una relación 10:1 (ml de solución reguladora/g de células) en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7,5. El gránulo resuspendido se homogeneizó durante 1 min, utilizando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de

20 mm. Las células se lisaron utilizando Avestin Emulsiflex (refrigerado a 4 °C) a 10000-15000 psi. El lisado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 h a 4 °C. El sobrenadante se retiró y los gránulos se volvieron a suspender en HEPES 50 mM 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7,5 a 1/6 el volumen del sobrenadante. Los gránulos re-suspendidos se mezclaron y se homogeneizaron con 10 pulsos de un mortero de teflón conducido con motor Glas-Col en la configuración 70. La concentración de proteínas de la preparación de membranas se cuantificó utilizando un ensayo de proteína BCA con un 1 % de SDS. La preparación de membranas se dividió en alícuotas, se congeló en hielo seco, y se almacenó a -80 °C.

5

Para 50 ml, se añaden 25 ml de solución reguladora stock HEPES 0,2 M, 0,5 ml de MgCl₂ 1 M (concentración final 5 mM), y 24,5 ml de H₂O milli-Q al homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem de 55 ml. Se añade la preparación de la enzima (0,1 ml) a la solución reguladora y la mezcla se homogeneiza con 5 pulsos sobre hielo utilizando el sistema homogeneizador de velocidad variable Glas-Col en la configuración 70.

10

Para 50 ml, se añaden 0,5 ml de dioleína 10 mM a 9,5 ml de EtOH en un tubo de centrifuga cónico de tapa rosca Falcon de 50 ml. Se añaden cinco ml de acetato de sodio 10 mM pH 4,5, seguidos de 0,5 ml de oleoil-CoA 10 mM. Finalmente, se añaden los restantes 4,5 ml de acetato de sodio 10 mM pH 4,5, seguidos de 30 ml de H₂O milli-Q. La solución se debe agitar suavemente, con la mano, para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son 20 % y 2 mM, respectivamente.

15

Los compuestos secos se disuelven en el volumen apropiado de DMSO para una concentración final de 10 mM. Para evaluar la potencia del compuesto, se utiliza una respuesta-dosis 3 veces, de 10 puntos. Todas las diluciones se realizan en DMSO en una microplaca Greiner de 384 pocillos.

20

1. Se añaden 2 µl del compuesto en DMSO a los pocillos apropiados. Se añaden 2 µl de DMSO para controles de inhibición al 100 % y 100 % de actividad.

2. Se añaden 25 µl de mezcla de enzimas a todos los pocillos y la placa o placas se incuban durante 10 min a TA.

3. Se añaden 10 µl de ácido acético al 20 % refrigerado a los pocillos de control de inhibición al 100 %. La placa o placas se agitan vorticialmente utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 s).

25

4. Se añaden 25 µl de la mezcla de sustrato a todos los pocillos. La placa o placas se agitan vorticialmente utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 s). La placa o placas se incuban durante 30 min a TA.

5. Se añaden 10 µl de ácido acético al 20 % refrigerado a todos los pocillos. La placa o placas se agitan vorticialmente utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 s).

6. Se añaden 50 µl de 1-butanol con patrón interno de tripalmitoleato de glicerilo a todos los pocillos.

30

7. La placa o placas se cierran herméticamente con el sellador de placa súper fuerte pierce utilizando el termo-sellador.

8. La placa o placas se agitan vorticialmente utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 10, durante 5 min).

9. La placa o placas se centrifugan a 162 x g (1000 rpm para rotor GH-3.8) durante 5 min utilizando una centrifuga de mesa Beckman GS-6R.

35

Las muestras se analizaron por LC/MS/MS utilizando un LC Waters 1525P y Quattro Micro API MS. Cuando se indica, se usó tripalmitoleína como un patrón interno para controlar la variación del Instrumento.

Los datos se convierten a % de inhibición antes del ajuste de curva utilizando la siguiente ecuación:

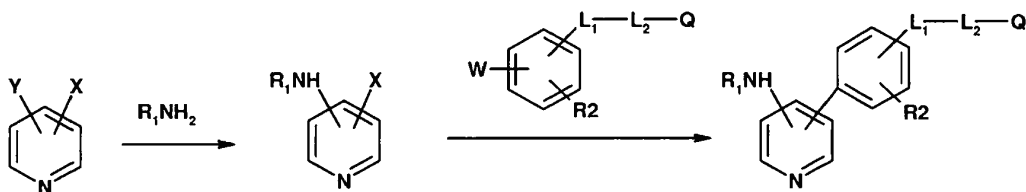
$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{respuesta del compuesto} - \text{respuesta del control inhibición 100\%})}{(\text{respuesta del control actividad 100\%} - \text{respuesta del control inhibición 100\%})} \times 100$$

40

Utilizando el método que se ha descrito anteriormente, se demostró que los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibitoria con los valores de Cl₅₀ que variaban de 0,001 uM a 100 uM.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de reactivos disponibles en el mercado empleando técnicas de síntesis generales, conocidas por los expertos en la técnica. A continuación se describen esquemas de reacción adecuados para preparar dichos compuestos. Se encuentra una ilustración adicional en los ejemplos específicos proporcionados.



Esquema 4

5

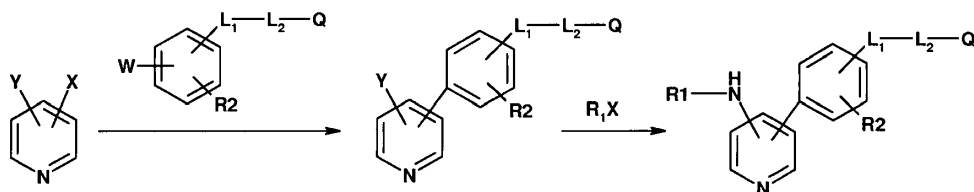
Para los compuestos de la presente invención, donde B es un anillo piridina, puede usarse la secuencia sintética general descrita en el Esquema 4. Un derivado amino puede hacerse reaccionar con el derivado de piridina apropiado para proporcionar el intermediario amino piridina correspondiente. Por ejemplo, cuando Y es un grupo saliente colocado adecuadamente (es decir, en la posición 2 o 4) tal como un átomo de halógeno, toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, el derivado amino R_1NH_2 puede hacerse reaccionar en presencia de ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o base (tal como hidruro sódico, trietilamina, o DBU) para proporcionar el intermediario amino piridina. El uso de metales de transición, tales como paladio o cobre, también puede facilitar esta transformación, independientemente de donde se disponga Y. Como alternativa, las sales de cobre pueden mediar el proceso donde Y es un derivado de ácido o éster borónico [Véase Tet. Lett. (1998) vol. 39, pág. 2941]. El derivado amino piridina resultante puede entonces acoplarse al intermediario aril-W anterior usando una metodología de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido/éster borónico, trialquilestaño o trialquilsilano, el compañero aril-X apropiado donde X es un átomo de halógeno o sulfonato, puede hacerse reaccionar en presencia de un metal de transición, tal como paladio con o sin un ligando de soporte para realizar esta construcción de enlace carbono-carbono. Como alternativa, W y X pueden invertirse en esta desconexión de enlace.

10

15

20

Como alternativa, la secuencia anterior puede reordenarse como se indica a continuación:



25

En el esquema anterior, W puede ser un éster borónico o un equivalente adecuado, X puede ser un halógeno o sulfonato apropiado, e Y puede ser un precursor de nitrógeno, tal como nitro o nitrógeno protegido, tal como NHBoc. Después, puede Y elaborarse para dar el derivado amino correspondiente, que después puede acoplarse con el derivado R_1-X apropiado en condiciones ácidas, básicas o promovidas por metales como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos

30

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 50 mm de Hg y 100 mm de Hg. La estructura de los productos finales, los intermediarios y los materiales iniciales se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y NMR. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Condiciones de HPLC:

35

A: Columna C8-3 Inertsil de 4,6 mm x 5 cm, Acetonitrilo del 10 al 90 % en amonio formato 5 mM, gradiente 2 min, 4 ml/min, 50 grados centígrados

B: Columna C8-3 Inertsil 4,6 mm x 5 cm, Acetonitrilo del 40 al 90 % en amonio formato 5 mM, gradiente 2 min, 4 ml/min, 50 grados centígrados

C: Columna C8-3 Inertsil 4,6 mm x 5 cm, Acetonitrilo del 40 al 90 % en ácido acético al 0,1 %, gradiente 2 min,

4 ml/min, 50 grados centígrados

D:

Columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4,6 mm x 5 µm

Temperatura de columna: Ambiente

5 Velocidad de flujo: 1,4 ml/min

Volumen de inyección: 3,0 µl

Gradiente:

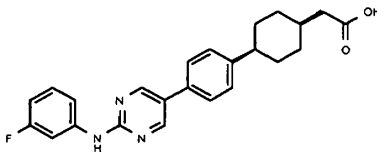
A = Ácido Trifluoroacético al 0,1 % (TFA) en Agua

B = Ácido Trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en Acetonitrilo 0 - 95 % de B en 19,0 min, mantener durante 1,8 min

10 E: Gemini C18 4,6 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm; ACN al 5-100 %/H₂O + NH₄OH 5 mM/8 min

Ejemplo de referencia 1-1.

Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina

15 En un vial para microondas se añaden 3-fluorofenilamina (0,293 ml, 2,58 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2,58 mmol), EtOH (10 ml) y HCl concentrado (0,2 ml). Después, la mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 15 min. Se añade agua (20 ml) y ésta se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,83 - 6,88 (m, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 7,28 (s a, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,74 (dt, J = 11,37, 2,27 Hz, 1 H) 8,56 (s, 2 H); (M+H)⁺ 269,9.

20

B. Éster metílico del ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

25 La mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina (75 mg, 0,28 mmol), éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1.3.2]dioxaborolan-2-il)-ciclohexil]-acético (Patente WO2004 047755) (100 mg, 0,28 mmol), PdCl₂dppf (12 mg, 0,014 mmol), carbonato sódico (solución 2 M, 0,35 ml) y DME (2 ml) se calienta en un microondas a 125 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc, se lava con una solución de NH₄Cl. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y ésta se usa directamente en la siguiente etapa: (M+H)⁺ 420,3.

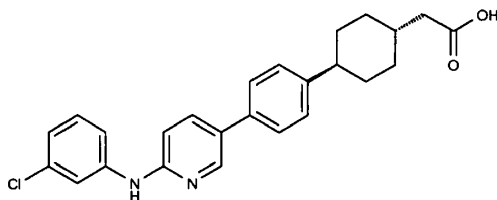
25

C. Ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

30 A una solución de éster metílico del ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (en bruto a partir de lo anterior) en DMF (2,5 ml) se le añade LiOH (solución al 10 %, 1 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se somete a purificación por HPLC para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09- 1,15 (m, 1 H) 1,50 (td, J = 12,44, 9,98 Hz, 1 H) 1,63 (d, J = 5,31 Hz, 6 H) 2,37 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 6,76 (td, J = 8,21, 2,27 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,52 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1H) 7,63 (t, J = 4,04 Hz, 2 H) 7,87 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 8,84 - 8,86 (m, 2 H) 9,99 (s, 1 H); (M+H)⁺ = 406,2.

30

35 Como alternativa, el éster metílico puede disolverse en THF y tratarse con hidróxido sódico acuoso (4 equiv.). Después, la mezcla puede agitarse a 50 grados durante 12 horas, momento en el que puede añadirse agua y la mayor parte del disolvente orgánico puede eliminarse a presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado que puede aislarse por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal sódica correspondiente.

Ejemplo 4-3.**Ácido (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético****A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(3-clorofenil)-amina**

- 5 Se cargó un vial de 1 dram con 2,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,1 mmol, 1,0 equiv.) y 3-clorofenilo amina (0,89 ml, 8,4 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción pura se calentó a 180 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, después se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. (M+H)⁺ 285,0.

B. Ácido (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- 10 El compuesto del título se sintetizó usando éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y los procedimientos que se han descrito anteriormente: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 - 1,36 (m, 1 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H) 1,85 (m, 5 H) 1,89 - 1,97 (m, 1 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 2,53 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,80 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,52 (t, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 8,15 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,31 (t, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H); (M+H)⁺421,2.
- 15 Los siguientes compuestos pueden prepararse de forma análoga usando la anilina apropiada:

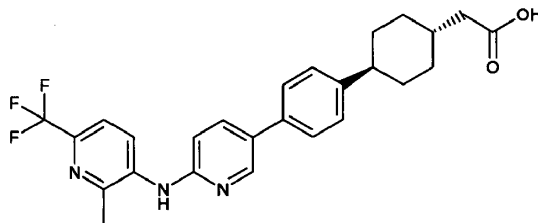
Ejemplo	Nombre Químico	tr LC	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 4-4	Ácido (4-{4-[6-(3-metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,53	A	401,2
Ej. 4-5	Ácido (4-{4-[6-(3-Trifluorometilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,62	A	455,2
Ej. 4-6	Ácido (4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,55	A	417,2
Ej. 4-7	Ácido (4-{4-[6-(2-Fluorofenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,49	A	405,2
Ej. 4-8	Ácido (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,55	A	417,2
Ej. 4-9	Ácido (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,53	A	456,3

Los siguientes compuestos también pueden prepararse de manera similar a partir de la anilina y el haloareno correspondientes:

Ejemplo	Nombre	tr LC	Método	(M+H) ⁺
Ej. 4-10	Ácido (4-{4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,47	A	432,1
Ej. 4-11	Ácido (4-{4-[5-Fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,44	A	436,1

Ejemplo 4-12

Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

- 5 Se disolvieron 2,5-dibromopiridina (474 mg, 2 mmol) y 2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (352 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un recipiente a presión. Se añadieron Pd₂dba₃ (55 mg, 0,06 mmol) y XANTPHOS (46 mg, 0,08 mmol) seguido de carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (7-60 %) para obtener el compuesto diana en forma de un sólido: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 6,36 (s a, 1 H) 6,75 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 8,32 - 8,37 (m, 2 H); MS (M+H)⁺ 334,7.

B. Éster metílico del ácido (4-{4-[6-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

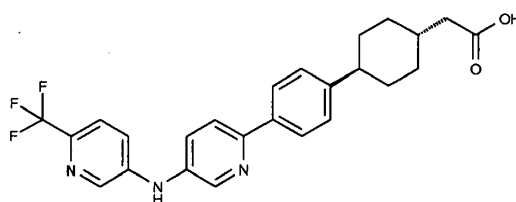
- 15 Se disolvieron (5-bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (290 mg, 0,87 mmol) y éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (312 mg, 0,87 mmol) en DME anhidro (3 ml) en un recipiente a presión. Se añadió PdCl₂dppf (21 mg, 0,026 mmol) seguido de carbonato sódico acuoso (2 M, 0,870 ml, 1,74 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos, después el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (7-50 %) para obtener el compuesto diana en forma de un sólido: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,21 (m, 2 H) 1,50 (td, J=12,44, 10,23 Hz, 2 H) 1,81 (m, 4 H) 2,25 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 7,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,66 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); MS (M+H)⁺ 484,3.

C. Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- Se disolvió éster metílico del ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (332 g, 0,69 mmol) en THF/MeOH (3:1, 4 ml) y a éste se le añadió LiOH acuoso (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después el disolvente orgánico se retiró a través de evaporación rotatoria. El producto en bruto restante se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,04 (m, 2 H) 1,44 (dd, J = 12,51, 2,91 Hz, 2 H) 1,67 (s a, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 6 H) 2,47 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 7,25 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,30 (d; J=8,34 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H); MS (M+H)⁺ 470,3.

Ejemplo 5-1.

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Éster metílico del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

5 A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (4,0 g, 11,2 mmol, 1,0 equiv.) y 2,5-dibromopiridina (3,2 g, 13,4 mmol, 1,2 equiv.) en 50 ml de tolueno/etanol (1:1) se le añadió Na₂CO₃ 2 M (16,8 ml, 3 equiv.) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,38 g, 0,34 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla bifásica se roció con nitrógeno durante 10 min, y después se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 7-40 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (dd, J = 13,01, 2,15 Hz, 2 H) 1,41 - 1,54 (m, 2 H) 1,76 - 1,90 (m, 5 H) 2,20 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,46 (tt, J = 12,09, 3,19 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 7,23 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,53 (dd, J = 8,59, 0,76 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,81 (c, J = 3,87 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 1,77 Hz, 1 H); (M+H)⁺390,0.

B. Éster metílico del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

15 Un vial para microondas se cargó con éster metílico del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (3,4 g, 8,8 mmol, 1,0 equiv.), 3-amino-6-trifluorometil piridina (2,1 g, 13,1 mmol, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (7,1 g, 21,9 mmol, 2,5 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo (X-Phos, 0,42 g, 0,88 mmol, 0,1 equiv.) y acetato de paladio (0,30 g, 0,44 mmol, 0,05 equiv.) en 20 ml de tolueno/t-butanol (9:1). La suspensión se roció con nitrógeno durante 10 min, después se calentó a 150 °C con calentamiento por microondas durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 - 1,21 (m, 1 H) 1,51 (cd, J = 12,72, 2,78 Hz, 2 H) 1,70 - 1,87 (m, 5 H) 2,26 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,50 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,46 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H); (M+H)⁺ 427,3.

C. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

25 Una solución en THF de éster metílico del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético se trató con LiOH acuoso al 10 % y se calentó a 50 °C durante una noche. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó con HCl concentrado. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 - 1,19 (m, 1 H) 1,14 (dd, J = 12,63, 2,27 Hz, 1 H) 1,44 - 1,56 (m, 1H) 1,50 (dd, J = 12,51, 2,65 Hz, 1 H) 1,75 (s a, 1H) 1,84 (d, J = 10,61 Hz, 4 H) 2,14 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 2,54 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,46 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H); (M+H)⁺ 456,3. Como alternativa, el éster metílico puede disolverse en una mezcla de THF y agua, y tratarse con hidróxido sódico acuoso (4 equiv.). Después, la mezcla puede agitarse a 50 grados durante 12 horas, momento en el que el THF se retira a presión reducida para producir una suspensión opaca de color blanco, que proporciona el compuesto del título en forma de la sal sódica correspondiente tras la filtración. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 10,05 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 8,54 (s, 1H), 7,92 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,86 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,69 (s, 2 H), 7,27 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 2,45 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H), 1,67-1,80 (m, 3 H), 1,41 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H); MS m/z 456 (M-Na+2H)⁺.

Usando el derivado amino apropiado, también pueden prepararse los siguientes compuestos:

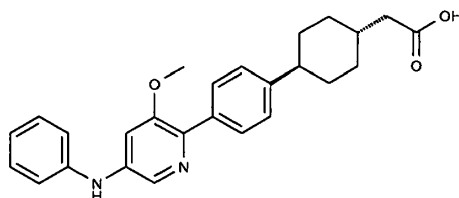
Ejemplo	Nombre químico	tr LC	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-2	Ácido (4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,30	A	388,3
Ej. 5-3	Ácido {4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1,42	A	387,3
Ej. 5-4	Ácido (4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,28	A	413,3
Ej. 5-5	Ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,47	A	456,4
Ej. 5-6	Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,54	A	455,4

40

Ejemplo	Nombre químico	tr LC	Método	MS (M+H)+
Ej. 5-7	Ácido (4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,44	A	402,3
Ej. 5-9	Ácido (4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,48	A	422,3
Ej. 5-10	Ácido (4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,35	A	418,4
Ej. 5-11	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,39	A	406,4

Ejemplo 5-13.

Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético



5

A. Éster metílico del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-5-nitro-piridina (0,10 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) y éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,2 g, 0,56 mmol, 1,05 equiv.) en 5 ml de DME se le añadió 0,5 ml de solución saturada de carbonato potásico y 10 mg de catalizador Pd(PPh₃)₄. La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y después se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 30 %/hexanos proporcionó el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 2 H) 1,15 (d, J = 13,14 Hz, 1 H) 1,46 - 1,59 (m, 1 H) 1,51 (dd, J = 12,38, 2,78 Hz, 2 H) 1,81 (d, J = 5,56 Hz, 4 H) 2,26 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 7,36 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H); (M+H)+385,1.

15 B. Éster metílico del ácido {4-[4-(5-Amino-3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,14 g) en 10 ml de EtOAc se le añadieron 30 mg de Pd/C. El recipiente de reacción se purgó con hidrógeno, después se agitó durante una noche en una atmósfera de globo de hidrógeno. La filtración a través de Celite seguido de la eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 1,02 (m, 1 H) 1,01 (s, 3 H) 1,31 (td, J = 12,57, 9,98 Hz, 2 H) 1,64 (d, J = 11,37 Hz, 4 H) 2,09 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 6,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,34 Hz, 2 H); (M+H)+ 355,1.

25 C. Éster metílico del ácido {4-[4-(3-metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(5-Amino-3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,12 g, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) y ácido fenil borónico (0,082 g, 0,67 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de diclorometano se le añadieron piridina (0,054 ml, 0,67 mmol, 2,0 equiv.), acetato de cobre (II) (0,092 g, 0,50 mmol, 1,5 equiv.), y 4 Å de tamices moleculares. La mezcla de reacción heterogénea se dejó en agitación abierta a la atmósfera durante 18 h. La retirada del disolvente y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos) proporcionaron el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14-1,31 (m, 2 H) 1,50 (s a, 1 H) 1,55 (dd, J = 12,51, 2,40 Hz, 2 H) 1,87 (d, J = 12,38 Hz, 5 H) 2,31 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 6,96 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,20-7,38 (m, 7 H) 7,82 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H); (M+H)+ 431,2.

30 D. Ácido {4-[4-(3-etoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

- 5 A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,082 g) en 5 ml de THF se le añadieron 5 ml de una solución 4 M de LiOH. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se calentó a 60 °C durante 5 h. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado que se filtró para proporcionar el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 1 H) 1,07 (dd, J = 12,38, 2,27 Hz, 2 H) 1,39 - 1,59 (m, J = 12,88, 12,63, 12,63, 3,03 Hz, 3 H) 1,77 (d, J = 10,36 Hz, 4 H) 2,09 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,00 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,20-7,24 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 7,71, 1,89 Hz, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,91 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,27 (s a, 1 H); (M+H)⁺ 417,1.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera análoga:

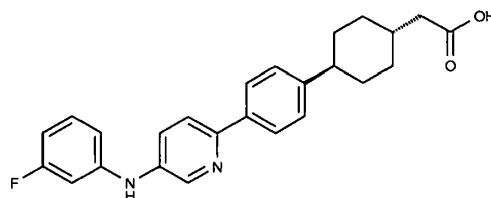
Ejemplo	Nombre químico	tr LC	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-14	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-fluorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1,4	A	435
Ej. 5-15	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1,5	A	485

10

Ej. 5-16	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1,5	A	451
----------	--	-----	---	-----

Ejemplo 5-17.

Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



- 15 A. Éster metílico del ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

20 A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (0,81 g, 4,0 mmol, 1,0 equiv.) y éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (1,5 g, 4,0 mmol, 1,05 equiv.) en 20 ml de DME se le añadieron 2 ml de una solución saturada de carbonato potásico seguido de 50 mg de catalizador de Pd(PPh₃)₄. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante el fin de semana. La eliminación de los volátiles al vacío seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 1 H) 1,00 (dd, J = 12,76, 2,15 Hz, 2 H) 1,30-1,42 (m, J = 12,82, 12,60, 12,60, 2,91 Hz, 2 H) 1,65 (s a, 2 H) 1,68 (d, J = 3,54 Hz, 3 H) 2,11 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,08 (dd, J = 8,84, 0,51 Hz, 1 H) 8,47 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H) 9,27 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) (M+H)⁺ 355,1.

- 25 B. Éster metílico del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

30 A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (1,4 g, 4,0 mmol) en 20 ml de EtOH se le añadió Pd/C (0,4 g) seguido de formiato amónico (2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H) 1,48 (dd, J = 12,57, 2,46 Hz, 2H) 1,81 (d, J = 11,75 Hz, 6 H) 2,26 (d, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 6,98 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 2,65 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 325,2.

C. Éster metílico del ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

A una solución de éster metílico del ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,10 g, 0,3 mmol,

1,0 equiv.) y ácido 3-fluorofenilborónico (0,086 g, 0,61 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de diclorometano se le añadieron piridina (0,05 ml, 0,61 mmol, 2,0 equiv.), acetato de cobre (II) (0,084 g, 0,46 mmol, 1,5 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares. La mezcla heterogénea se dejó en agitación abierta a la atmósfera durante 18 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-45 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 2 H) 1,47 (s a, 1 H) 1,53 (dd, J = 12,51, 2,65 Hz, 1 H) 1,67 (s a, 1 H) 1,85 (d, J = 12,38 Hz, 4 H) 2,29 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 6,69 (td, J = 8,46, 2,53 Hz, 1 H) 6,89 (dt, J = 11,62, 2,15 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,63 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H); (M+H)⁺ 419,3.

D. Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

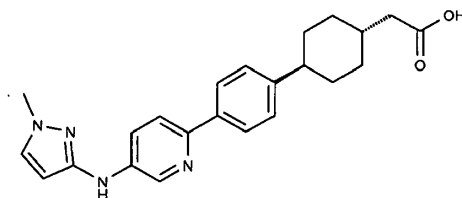
10 A una solución de éster metílico del ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0,10 g) en 5 ml de THF se le añadieron 5 ml de una solución 4 M de LiOH. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante una noche. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado que se filtró para proporcionar el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,12 (m, 1 H) 1,02 (dd, J = 11,62, 9,35 Hz, 2 H) 1,33 (s a, 1 H) 1,38 (dd, J = 12,51, 2,65 Hz, 2 H) 1,62 (d, J = 9,35 Hz, 2 H) 1,71 (d, J = 10,11 Hz, 4 H) 2,03 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 6,64 - 6,73 (m, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 1 H) 7,78 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,26 (s a, 1 H); (M+H)⁺ 405,1.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de forma análoga:

Ejemplo	Nombre químico	tr LC	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-18	Ácido (4-{4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,5	10	421,1

20 **Ejemplo 5-19.**

Ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

25 A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,23 g, 2,3 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 2-bromopiridil-5-borónico (0,70 g, 3,5 mmol, 1,5 equiv.) en 10 ml de diclorometano se le añadieron piridina (0,43 ml, 5,4 mmol, 2,4 equiv.), acetato de cobre (II) (0,63 g, 3,5 mmol, 1,5 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares. La mezcla de reacción heterogénea se dejó en agitación vigorosamente abierta al aire durante una noche. Después, la reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 5,84 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,59, 3,03 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H); (M+H)⁺ 255,1.

B. Éster metílico del ácido (4-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

35 A una solución de (6-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0,15 g, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) y éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,23 g, 0,7 mmol, 1,1 equiv.) en 5 ml de DME se le añadieron 0,5 ml de una solución saturada de carbonato potásico seguido de 5 mg de catalizador de Pd(PPh₃)₄. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La eliminación de los volátiles al vacío seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,26 (m, 2 H) 1,54 (cd, J = 12,59, 2,40 Hz, 2 H) 1,68 (s a, 1 H) 1,87 (d, J = 11,12 Hz, 5 H) 2,31 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 5,86 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,97 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1H) 8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H); (M+H)⁺ 405,2.

40

C. Ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

5 A una solución de éster metílico del ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0,12 g) en 5 ml de THF se le añadieron 5 ml de una solución 4 M de LiOH. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante una noche. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado que se filtró para proporcionar el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H) 1,40 - 1,59 (m, J = 12,82, 12,66, 12,66, 3,03 Hz, 3H) 1,77 (d, J = 9,60 Hz, 5 H) 2,09 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 2,48 - 2,54 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 5,84 (s, 1 H) 7,38 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 11,62 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,79 (s a, 1 H); (M+H)⁺ 391,1.

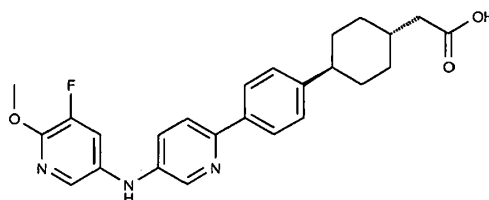
Los siguientes compuestos pueden prepararse de forma análoga:

Ejemplo	Nombre químico	tr LC	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-20	Ácido (4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,2	A	378,1

10

Ejemplo 5-21.

Ácido (4-{4-[5-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-amina

15 A una solución de 6-bromo-piridin-3-ilamina (0,20 g, 1,2 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 2-metoxi-3-fluoropiridil-5-borónico (0,39 g, 2,3 mmol, 2,0 equiv.) en 10 ml de diclorometano se le añadieron piridina (0,24 ml, 3,0 mmol, 2,5 equiv.), acetato de cobre (II) (0,32 g, 1,7 mmol, 1,5 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares. La mezcla de reacción heterogénea se dejó en agitación vigorosamente abierta al aire durante una noche. Después, la reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 7,35 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,42 - 7,46 (m, 1 H) 7,62 (dd, J = 11,87, 2,27 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H); (M+H)⁺ 300,0.

20

B. Éster metílico del ácido (4-{4-[5-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

25 A una solución de (6-bromo-piridin-3-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-amina (0,17 g, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) y éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0,22 g, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) en 15 ml de DME se le añadió 1 ml de una solución saturada de carbonato sódico seguido de 10 mg de catalizador de Pd(PPh₃)₄. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La eliminación de los volátiles al vacío seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,93 - 1,08 (m, 1 H) 1,01 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 1,31 - 1,52 (m, 3 H) 1,62 (s, 2 H) 1,69 (d, J = 9,85 Hz, 4 H) 2,02 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 13,89 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,34 Hz, 3 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 9,04 (s a, 1 H); (M+H)⁺ 450,3.

30

C. Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

35 Usando los procedimientos de saponificación que se han descrito anteriormente, se produjo el compuesto del título: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,93 - 1,08 (m, 1 H) 1,01 (d, J = 2,78 Hz, 1H) 1,31 - 1,52 (m, J = 12,95, 12,66, 12,66, 3,16 Hz, 3 H) 1,62 (s, 2 H) 1,69 (d, J = 9,85 Hz, 4 H) 2,02 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 13,89 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,34 Hz, 3 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 9,04 (s a, 1 H); (M+H)⁺ 436,1.

35

40 Usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente, también pueden prepararse los siguientes compuestos:

40

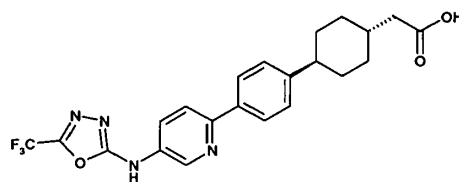
ES 2 589 736 T3

Ejemplo n.º	Nombre	tr LC	Método	(M+H)+
Ej. 5-27	Ácido (4-{4-[5-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,53	A	483,2
Ej. 5-28	Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,4	A	416,2
Ej. 5-33	Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	9,8	D	416,1
Ej. 5-34	Ácido [4-(4-{5-[(6-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	9,6	D	430,1
Ej. 5-35	Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	12	D	495,8
Ej. 5-36	Ácido [4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,42	A	480
Ej. 5-37	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13,9	D	462,1
Ej. 5-38	Ácido [4-(4-{5-[(3-terc-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13,2	D	475,2
Ej. 5-39	Ácido [4-(4-{5-[(5-terc-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	12,3	D	461,2
Ej. 5-40	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13,2	D	448,2
Ej. 5-42	Ácido [4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	9,4	D	422,1
Ej. 5-43	Ácido (4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,51	A	501,2
Ej. 5-44	Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,49	A	482,9
Ej. 5-45	Ácido [4-(4-{5-[(6-Trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,39	A	483,9
Ej. 5-46	Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,56	A	501
Ej. 5-48	Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,55	A	523,9
Ej. 5-49	Ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,24	A	432,9
Ej. 5-51	Ácido [4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	11,3	D	432,1
Ej. 5-52	Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	11,8	D	487

Ejemplo n.º	Nombre	tr LC	Método	(M+H)+
Ej. 5-57	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12	D	448,3
Ej. 5-58	Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11,8	D	487,3
Ej. 5-59	Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	3,2	E	446
Ej. 5-61	Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	4,01	E	446
Ej. 5-62	Ácido [4-(4-{5-[(6-Metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1,26	A	446
Ej. 5-65	Ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	3,58	E	433

Ejemplo 5-75

(Ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético)



- 5 Se agitaron 128 mg de trifluoroacetil hidrazida en 3 ml de DMF y se trataron con 178 mg de tiocarbonildiimidazol a temperatura ambiente. Se agitó durante 3 horas y se analizó por LC-MS. Después, la mezcla de reacción en bruto se trató con 330 mg de éster metílico del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y se agitó durante una noche a temperatura ambiente seguido de calentamiento a 60 °C durante 8 horas. La reacción se analizó por LC-MS que indicó un consumo completo del material de partida. Esta mezcla de reacción en bruto se trató con 100 mg de EDCI a 60 °C y se agitó durante una noche a la misma temperatura. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se purificaron por cromatografía en columna usando heptano y acetato de etilo como sus eluyentes para proporcionar éster metílico del ácido ((4-{4-[5-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético. Todo el material se recogió para la siguiente etapa de hidrólisis y se disolvió en 4 ml de THF y agua (mezcla 1:1). Se añadieron 80 mg de LiOH y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis por LC-MS indicó la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 6 N y los precipitados resultantes se trituraron en una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo y se recogieron por filtración. La torta de filtro cremosa se secó al aire y en el embudo de succión para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm 1,17 (s a, 1 H) 1,14 (d, J = 12,38 Hz, 2 H) 1,49 (d, J = 10,36 Hz, 3 H) 1,82 (s a, 5 H) 2,15 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,92 (t, J = 9,09 Hz, 3 H) 8,07 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 2,53 Hz, 1 H); LCMS (M+H)+ = 447,2.

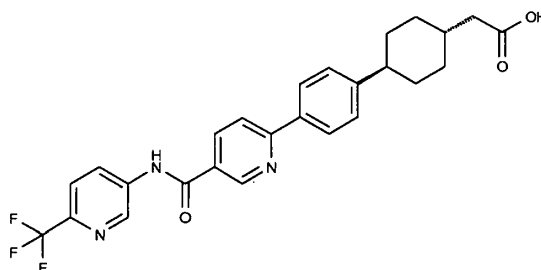
Como alternativa, el éster metílico puede disolverse en THF y tratarse con hidróxido sódico acuoso (4 equiv.). Después, la mezcla puede agitarse a 50 grados durante 12 horas, momento en el que puede añadirse agua y la mayor parte del disolvente orgánico puede eliminarse a presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado que puede aislarse por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal sódica correspondiente.

Usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente también pueden prepararse los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	tr LC	Método	(M+H)+
Ej. 5-76	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	11,1	D	406,2
Ej. 5-77	Ácido (4-{4-[5-(6-Isopropoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,49	A	446,2
Ej. 5-78	Ácido (4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,51	A	468,1
Ej. 5-79	Ácido (4-{4-[5-(2-Metoxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,21	A	419,1
Ej. 5-81	Ácido (4-{4-[5-([1,2,4]Triazin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	7,6	D	390,2
Ej. 5-82	Ácido (4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,3	A	432,2
Ej. 5-83	Ácido (4-{4-[5-(3,5-Difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	0,87	B	424,1
Ej. 5-85	Ácido (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,5	A	452,1
Ej. 5-86	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	0,89	B	420,1
Ej. 5-87	Ácido (4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,62	A	436,2
Ej. 5-90	Ácido (4-{4-[3-Fluoro-5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,48	A	474,1
Ej. 5-93	Ácido (4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1,42	A	459
Ej. 5-97	Ácido (4-{4-[5-(5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13	D	435

Ejemplo 8-1

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



- 5 Se disolvió 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (963 mg, 6 mmol) en DCM (50 ml). Se añadieron ácido 6-bromo-nicotínico (1 g, 5 mmol) y clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,9 g, 10 mmol). Se agitaron durante una noche, se evaporaron a sequedad y se purificaron pasando sobre un lecho pequeño de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos para proporcionar 6-Bromo-N-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-nicotinamida: M+1 = 347,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,91 (dd, J = 19,83, 8,46 Hz, 2 H) 8,26 (dd, J =

8,34, 2,53 Hz, 1 H) 8,46 (dd, $J = 8,34, 2,27$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H) 9,06 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H).

5 A 200 mg (1 mmol) de 6-Bromo-*N*-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-nicotinamida, 217 mg (1 mmol) de éster metílico del ácido {4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético en DME (20 ml), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (37 mg, 5 % en mol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 ml) se les añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. Se evaporó a sequedad y se purificó pasando sobre un lecho pequeño de gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar éster metílico del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético: $M+1 = 498,1$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,06 (s, 4 H) 1,12 - 1,20 (m, 2 H) 1,45 - 1,57 (m, 2 H) 1,81 (d, $J = 8,59$ Hz, 4 H) 2,25 (d, $J = 6,57$ Hz, 2 H) 2,50 - 2,57 (m, 1 H) 3,60 (s, 2 H) 7,39 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H) 7,94 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,35 - 8,43 (m, 1 H) 8,50 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,20 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H).

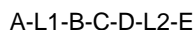
15 A 60 mg (0,1 mmol) de éster metílico del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético en THF/H₂O (10 ml; 4:1), se le añadieron 5 ml (4 M) de una solución acuosa de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Se acidificó con ácido clorhídrico concentrado que precipitó el compuesto deseado. Se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, que posteriormente se disolvió en metanol (5 ml). Se añadieron un equivalente de hidróxido potásico y 2 ml de H₂O y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se evaporó a sequedad para proporcionar ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético como la sal potásica: $M+1 = 484,1$, HRMS = 484,1822. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H) 1,11 (td, $J = 12,44, 2,91$ Hz, 3 H) 1,43 - 1,55 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, $J = 7,14, 7,14, 6,95, 6,57$ Hz, 2 H) 1,79 - 1,89 (m, 3 H) 2,02 (d, $J = 7,33$ Hz, 2 H) 2,14 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H) 2,47 (s, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H) 7,75 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 7,88 - 7,95 (m, 2 H) 8,31 (dd, $J = 8,46, 2,40$ Hz, 1 H) 8,43 (dd, $J = 8,46, 2,15$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 9,08 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H)

25 Como alternativa, el éster metílico puede disolverse en THF y tratarse con hidróxido sódico acuoso (4 equiv.). Después, la mezcla puede agitarse a 50 grados durante 12 horas, momento en el que puede añadirse agua y la mayor parte del disolvente orgánico puede eliminarse a presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado que puede aislarse por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal sódica correspondiente.

30

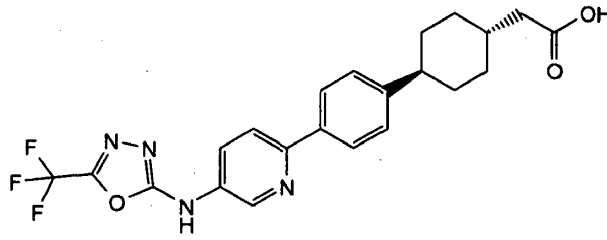
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 A se selecciona entre fenilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterociclico sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo en la que los sustituyentes del resto A se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;
- L1 se selecciona entre -N(H)-, -C(O)NH- o -NHC(O)-;
- 10 B es una piridina divalente sustituida o sin sustituir en la que los sustituyentes del resto B se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;
- C es un fenilo divalente sustituido o sin sustituir en la que los sustituyentes del resto C se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;
- D es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros;
- L2 es un grupo alquilo C₁₋₄; y
- 15 E es un grupo carboxilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo sustituido o sin sustituir piridina, pirazol o isoxazol y en el que los sustituyentes del resto A se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo piridina sustituido o sin sustituir y en el que los sustituyentes del grupo piridina se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino.
4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un grupo oxadiazol sustituido o sin sustituir y en el que los sustituyentes del grupo oxadiazol se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino.
- 25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B es una piridina divalente sustituida o sin sustituir que está unida a L1 a través de la posición del anillo 2 o la posición del anillo 3 del anillo piridina, y en el que los sustituyentes del resto B se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino.
- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L1 es -N(H)-.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L1 es -C(O)NH- o -NHC(O)-.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D es un ciclohexilo.
- 35 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es (ácido (4-{4-[5-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido (4-{4-[5-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 13. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico.

14. Una combinación farmacéutica que comprende:

i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ii) al menos un compuesto seleccionado entre

15 a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes anti-obesidad,

d) agentes anti-hipertensivo,

e) agonistas de los receptores activadores de los proliferadores de la peroxisoma.

20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diabetes Tipo 2.