(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 674 240**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)
C07D 491/08	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2015** **PCT/IB2015/051560**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015** **WO15140658**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2015** **E 15710006 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018** **EP 3119757**

(54) Título: **Inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 2 para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos y relacionados**

(30) Prioridad:

17.03.2014 US 201461954351 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2018

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

(72) Inventor/es:

CABRAL, SHAWN;
FUTATSUGI, KENTARO;
HEPWORTH, DAVID;
HUARD, KIM;
KUNG, DANIEL WEI-SHUNG;
ORR, SUVI TUULA MARJUKKA y
SONG, KUN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

ES 2 674 240 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 2 para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos y relacionados

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y su uso para inhibir la actividad de la diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2).

Antecedentes de la invención

Los triglicéridos o triacilgliceroles (TAG) representan una forma importante de almacenamiento de energía en mamíferos. Los TAG están formados por la esterificación secuencial de glicerol con tres ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y grados de saturación (1). Los TAG sintetizados en el intestino o el hígado se empaquetan en quilomicrones o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), respectivamente, y se exportan a los tejidos periféricos en los que se hidrolizan a sus ácidos grasos constituyentes y glicerol por la lipoproteína lipasa (LPL). Los ácidos grasos no esterificados (NEFA) resultantes pueden ser metabolizados adicionalmente para producir energía o reesterificados y almacenados.

En condiciones fisiológicas normales, el TAG de energía densa permanece secuestrado en varios depósitos adiposos hasta que haya una demanda de su liberación, tras la que, es hidrolizado a glicerol y ácidos grasos libres que se liberan a continuación en el torrente sanguíneo. Este procedimiento está estrechamente regulado por las acciones opuestas de la insulina y hormonas tales como catecolaminas que promueven la deposición y movilización de los depósitos de TAG en diversas condiciones fisiológicas. En el ajuste post-prandial, la insulina actúa para inhibir la lipólisis, de ese modo, limitando la liberación de energía en forma de NEFA y garantizando el almacenamiento adecuado de lípidos alimenticios en los depósitos de tejido adiposo. Sin embargo, en pacientes con diabetes tipo 2, la capacidad de la insulina para suprimir la lipólisis se mejora y el flujo de NEFA de los adipocitos se eleva de manera inadecuada. Esto, a su vez, da como resultado el aumento del suministro de lípidos a tejidos tales como el músculo y el hígado. En ausencia de la demanda energética, el TAG y otros metabolitos de lípidos, tales como diacilglicerol (DAG) pueden acumularse y causar una pérdida de sensibilidad a la insulina (2). La resistencia a la insulina en el músculo se caracteriza por la reducción de la captación de glucosa y almacenamiento de glucógeno, mientras que, en el hígado, la pérdida de señalización de la insulina da lugar a la producción de glucosa desregulada y sobreproducción de VLDL rica en TAG, una característica de la diabetes de tipo 2 (3). Se presume que la secreción elevada de VLDL enriquecida por TAG, denominada partículas VLDL1, estimula la producción de lipoproteína pequeña, densa, de baja densidad (sdLDL), una subfracción proaterogénica de LDL que se asocia con un riesgo elevado de enfermedad coronaria del corazón (4).

Las diacilglicerol aciltransferasas (DGAT) catalizan la etapa terminal en la síntesis de TAG, en concreto, la esterificación de un ácido graso con diacilglicerol que resulta en la formación de TAG. En los mamíferos, se han caracterizado dos enzimas DGAT (DGAT1 y DGAT2). Aunque estos enzimas catalizan la misma reacción enzimática, sus respectivas secuencias de aminoácidos no están relacionadas y ocupan distintas familias de genes. Los ratones que albergan una interrupción en el gen que codifica la DGAT1 son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y tienen gasto y actividad de energía elevados (5). Los ratones Dgat1-/-muestran liberación postabsortiva desregulada de quilomicrones y acumulan lípidos en los enterocitos (6). Se sugiere que el fenotipo metabólicamente favorable observado en estos ratones se maneja por la pérdida de la expresión de DGAT1 en el intestino (7). Cabe destacar que, a pesar de un defecto en la lactancia en ratones hembra Dgat1-/-, estos animales conservan la capacidad de sintetizar TAG, lo que sugiere la existencia de enzimas DGAT adicionales. Esta observación y el aislamiento de una segunda DGAT del hongo *Mortierella rammaniana* condujeron a la identificación y caracterización de DGAT2 (8).

DGAT2 es altamente expresado en el hígado y tejido adiposo, y a diferencia de DGAT1, exhibe una especificidad de sustrato exquisita para DAG (8). La deleción del gen DGAT2 en roedores da lugar a un crecimiento intranterino defectuoso, lipemia severa, alteración de la función de barrera de la piel, y muerte postnatal temprana (9). Debido a la letalidad causada por la pérdida de DGAT2, gran parte de nuestra comprensión de la función fisiológica de DGAT2 se deriva de estudios realizados con oligonucleótidos antisentido (ASO) en modelos de roedores de enfermedad metabólica. En esta configuración, la inhibición de DGAT2 hepático dio como resultado mejoras en el perfil de lipoproteína de plasma (disminución en el colesterol total y TAG) y una reducción de la carga de lípidos hepáticos que fue acompañada por una mejor sensibilidad a la insulina y control de la glucosa en todo el cuerpo (10-12). Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a estas observaciones no se aclaran completamente, es evidente que la supresión de DGAT2 da como resultado una regulación a la baja de la expresión de múltiples genes que codifican proteínas implicadas en lipogenésis, incluyendo proteínas de unión al elemento regulador de esterol 1c (SREBP1c) y estearoil CoA-desaturasa 1 (SCD1) (11, 12). En paralelo, se inducen vías oxidativas como se evidencia por el aumento de la expresión de genes tales como carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1) (11). El resultado neto de estos cambios es la disminución de los niveles de DAG hepática y TAG lipídica, lo que, a su vez, conduce a la mejora de la capacidad de respuesta a la insulina en el hígado. Además, la inhibición de DGAT2 suprime la secreción hepática de VLDL TAG y la reducción de los niveles circulantes de colesterol. Por último, los

niveles de plasma de apolipoproteína B (APOB) fueron suprimidos, posiblemente debido a la disminución de la oferta de TAG para lipidación de la proteína APOB recién sintetizada (10, 12). Los efectos beneficiosos de la inhibición de DGAT2 en el control glucémico y el perfil de plasma de colesterol sugieren que esta diana podría ser valiosa en el tratamiento de enfermedades metabólicas (11). Además, la observación de que la supresión de la actividad de DGAT2 da lugar a una acumulación reducida de lípidos hepáticos sugiere que los inhibidores de este enzima pueden tener utilidad en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), una enfermedad del hígado altamente prevalente caracterizada por la deposición de exceso de grasa en el hígado.

1. Coleman, R. A., and D. G. Mashek. 2011. Mammalian triacylglycerol metabolism: synthesis, lipolysis, and signaling. Chem Rev 111: 6359-6386.

2. Erion, D. M., and G. I. Shulman. 2010. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. Nat Med 16: 400-402.

3. Choi, S. H., and H. N. Ginsberg. 2011. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 22: 353-363.

4. St-Pierre, A. C., B. Cantin, G. R. Dagenais, P. Mauriege, P. M. Bernard, J. P. Despres, and B. Lamarche. 2005. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 553-559.

5. Smith, S. J., S. Cases, D. R. Jensen, H. C. Chen, E. Sande, B. Tow, D. A. Sanan, J. Raber, R. H. Eckel, and R. V. Farese, Jr. 2000. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. Nat Genet 25: 87-90.

6. Buhman, K. K., S. J. Smith, S. J. Stone, J. J. Repa, J. S. Wong, F. F. Knapp, Jr., B. J. Burri, R. L. Hamilton, N. A. Abumrad, and R. V. Farese, Jr. 2002. DGAT1 is not essential for intestinal triacylglycerol absorption or chylomicron synthesis. J Biol Chem 277: 25474-25479.

7. Lee, B., A. M. Fast, J. Zhu, J. X. Cheng, and K. K. Buhman. 2010. Intestine-specific expression of acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 reverses resistance to diet-induced hepatic steatosis and obesity in Dgat1-/-mice. J Lipid Res 51: 1770-1780.

8. Yen, C. L., S. J. Stone, S. Koliwad, C. Harris, and R. V. Farese, Jr. 2008. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. J Lipid Res 49: 2283-2301.

9. Stone, S. J., H. M. Myers, S. M. Watkins, B. E. Brown, K. R. Feingold, P. M. Elias, and R. V. Farese, Jr. 2004. Lipopenia and skin barrier abnormalities in DGAT2-deficient mice. J Biol Chem 279: 11767-11776.

10. Liu, Y., J. S. Millar, D. A. Cromley, M. Graham, R. Crooke, J. T. Billheimer, and D. J. Rader. 2008. Knockdown of acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 2 with antisense oligonucleotide reduces VLDL TG and ApoB secretion in mice. Biochim Biophys Acta 1781: 97-104.

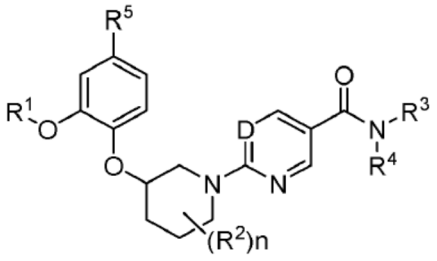
11. Choi, C. S., D. B. Savage, A. Kulkarni, X. X. Yu, Z. X. Liu, K. Morino, S. Kim, A. Distefano, V. T. Samuel, S. Neschen, D. Zhang, A. Wang, X. M. Zhang, M. Kahn, G. W. Cline, S. K. Pandey, J. G. Geisler, S. Bhanot, B. P. Monia, and G. I. Shulman. 2007. Suppression of diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2), but not DGAT1, with antisense oligonucleotides reverses diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. J Biol Chem 282: 22678-22688.

12. Yu, X. X., S. F. Murray, S. K. Pandey, S. L. Booten, D. Bao, X. Z. Song, S. Kelly, S. Chen, R. McKay, B. P. Monia, and S. Bhanot. 2005. Antisense oligonucleotide reduction of DGAT2 expression improves hepatic steatosis and hyperlipidemia in obese mice. Hepatology 42: 362-371.

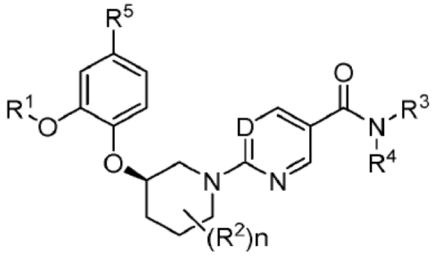
Se han desvelado inhibidores de DGAT heterocíclicos en el documento WO 2010/056506.

Sumario de la invención

La presente solicitud se dirige a compuestos de Fórmula (I) y (Ia)



(I)



(Ia)

en las que:

D es N, CH, o C-F;

R^1 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro y cicloalquilo (C_3-C_6);

R^2 es fluoro o alquilo (C_1-C_4);

R^3 es H, alquilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^4 es H, -alquilo (C_1-C_4), -(alquil (C_1-C_4))$_p$-cicloalquilo (C_3-C_6), -(alquil (C_1-C_4))$_p$-heterociclilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_p$-arilo, o -((alquil (C_1-C_4))$_p$-heteroarilo en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, oxo, aminilo, iminilo, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -fluoroalquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_4), -cicloalcoxi (C_3-C_6), -fluoroalcoxi (C_1-C_4), -((alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -((alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquil-(C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclil (C_3-C_6)-COOH, -((alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_q$-arilo, -((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-alcoxi (C_1-C_4), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_6), -C(O)-heterociclilo (C_3-C_6), -C(O)-NR^6R^7, -C(O)-(alquil (C_1-C_4))$_q$-arilo, -C(O)-(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -NR^6R^7, -NR^6-C(O)-R^7-((alquil (C_1-C_4))$_q$-O-arilo, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-O-heteroarilo, -$S(O)_2$-R^7, y -$S(O)_2$-NR^6R^7; o R^3 y R^4 pueden unirse para formar un sistema de anillo de 4 a 10 miembros totalmente saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -fluoroalquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_4), -cicloalcoxi (C_3-C_6), -fluoroalcoxi (C_1-C_4), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquil (C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclil (C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -O-(alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -O-(alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -((alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclilo (C_3-C_6), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-arilo, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_6), -C(O)-heterociclilo (C_3-C_6), -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-NR^6R^7, -C(O)-alquil (C_1-C_4)-arilo, -C(O)alquil-(C_1-C_4)-heteroarilo, -NR^6R^7, -NR^6-C(O)-R^7, -O-arilo, -O-heteroarilo, -alquil (C_1-C_4)-O-arilo, -alquil (C_1-C_4)-O-heteroarilo, -alquil (C_1-C_4)-arilo, y -alquil (C_1-C_4)-heteroarilo;

R5 es H, F, o ciano;

R^6 es H, alquilo (C_1-C_4), o -$S(O)_2$-R^7;

R^7 es H, alquilo (C_1-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterociclilo (C_3-C_6), arilo, o heteroarilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0 o 1; y

q es 0 o 1;

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, presente en una cantidad eficaz para uso terapéutico, en mezcla con al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

Además, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, presente en una cantidad eficaz para uso terapéutico, en mezcla con al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico y, además incluyendo al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad, un agente anti-diabético, y un agente de modulación de colesterol/lípidos.

La presente divulgación también está dirigida a un procedimiento para el tratamiento de la diabetes que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto a un paciente en necesidad del mismo.

La presente divulgación también está dirigida a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno metabólico o relacionado con el metabolismo que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

La presente divulgación también está dirigida a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno metabólico o relacionado con el metabolismo que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden

(i) una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, presente en una cantidad eficaz para uso terapéutico, en mezcla con al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico; y

(ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad y un agente anti-diabético, y al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

Debe comprenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y no restrictivas de la invención, según se reivindica.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción en polvo de rayos x característico que muestra una forma cristalina del Ejemplo 1 (Eje Vertical: Intensidad (CPS); Eje Horizontal: Dos theta (grados)).

La Figura 2 representa la estructura cristalina refinada para el compuesto del Ejemplo 1 que se trazó usando el paquete de trazado SHELXTL.

La Figura 3 es efectos agudos de los inhibidores de DGAT2 sobre los niveles de TAG en plasma en ratas Sprague Dawley para los Ejemplos 1, 3 y 15.

Descripción detallada de la invención

La presente invención puede comprenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones ejemplares de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

Se ha de comprender que esta invención no se limita a los procedimientos sintéticos específicos de preparación que pueden, por supuesto, variar. Se ha de comprender también que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares y no pretende ser limitante. En esta memoria y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán como teniendo los siguientes significados:

Como se usa en la presente memoria, "un" o "una" puede significar uno o más. Como se usa en la presente en las reivindicaciones, cuando se usan junto con la palabra "comprende", las palabras "un" o "una" pueden significar uno o más de uno. Como se usa en la presente memoria "otro" puede significar al menos un segundo o más.

El término "aproximadamente" se refiere a un término relativo que indica una aproximación de más o menos 10% del valor nominal referido, en una realización, a más o menos 5%, en otra realización, a más o menos 2%. Para el

campo de la presente divulgación, este nivel de aproximación es adecuado a menos que el valor que se afirma específicamente requiera un intervalo más estrecho.

"Compuestos" cuando se usa en la presente memoria incluye cualquier derivado aceptable para uso farmacéutico o variación, incluyendo isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas, diastereómeras y otras de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres, formas de sal, y profármacos. La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que después de la administración, liberan el fármaco *in vivo* a través de algún procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco siendo llevado al pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos ejemplares tras la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y tales restos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los que tienen un resto carboxilo en el que el hidrógeno libre se sustituye por alquilo (C_1-C_4), alcanoiloximetilo (C_2-C_7), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono , 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino-(C1-C2)-alquilo (C2-C3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C1-C2), N,N-di-carbamoil-alquil (C1-C2)-alquilo (C1-C2) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin-alquilo (C2-C3).

Como se usa en la presente memoria, una punta de flecha, " ↗ " o línea ondulada," ⁓ " denota un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

Por "halo" o "halógeno" se entiende cloro, bromo, yodo, o fluoro.

"Fluoroalquilo" o "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alcoxi sustituido con uno o más átomos de fluoro (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y similares).

Por "alquilo" se entiende hidrocarburo saturado de cadena lineal o hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Los ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo la longitud designada que abarca el ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

Por "alcoxi" se entiende alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un oxi. Los ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo la longitud designada que abarca el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar fusionados. Si se fusionan los anillos, uno de los anillos debe ser totalmente insaturado, y el anillo condensado puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. El término "fusionado" significa que un segundo anillo está presente (es decir, unido o formado) por tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo, 2,3-dihidro-1*H* indenilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático que está totalmente hidrogenado que tiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar condensados, donde fusionado es lo definido anteriormente. Cicloalquilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden ser de naturaleza puenteada o espirocíclica en las que cada anillo individual dentro del biciclo varía de 3-8 átomos. Los ejemplos de tales anillos carbocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Por "cicloalcoxi" se entiende cicloalquilo unido a través de un oxi. Los ejemplos de tales grupos cicloalcoxi son ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

El término "heteroarilo" significa un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar condensados, donde fusionado es lo definido anteriormente. El término "heteroarilo" incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridin-2(1*H*)-onilo, piridazin-2(1*H*)-onilo, pirimidin-2(1*H*)-onilo, pirazin-2(1*H*)-onilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a] piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridinilo, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolilo, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazolilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo,

4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazolilo.

El término "heterociclilo" significa un sistema carbocíclico no aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar condensados, donde fusionado es lo definido anteriormente. Heterociclilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden ser de naturaleza puenteada o espirocíclica en las que cada anillo individual dentro del biciclo varía de 3-8 átomos, y que contienen 0, 1, o 2 átomos de N, O S. El término "heterociclilo" incluye, pero no se limita a, lactonas, lactamas, éteres cíclicos y aminas cíclicas, incluyendo los siguientes sistemas de anillos ejemplares: pirrolidinonilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, piperidinonilo, morfolinonilo, piperazinonilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 1,3-oxazinan-2-onilo, tetrahidropirimidin-2(1*H*)-onilo, epoxidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,3-oxazinanilo, 1,3-tiazinanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-7-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaespiro [3.3]heptanilo y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo.

Se ha de comprender que, si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o de otro modo enlazado a un sustrato designado a través de diferentes átomos del anillo sin denotar un punto específico de unión, entonces se pretende abarcar todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- o 3-tienilo, y etc.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, vacas, cabras, ovejas, caballos, monos, chimpancés, y seres humanos.

Por "aceptable para uso farmacéutico" se entiende que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "disolvente de reacción inerte " y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o una mezcla de los mismos que no interacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Como se usa en la presente memoria, el término "selectividad" o "selectivo" se refiere a un mayor efecto de un compuesto en un primer ensayo, en comparación con el efecto del mismo compuesto en un segundo ensayo. Por ejemplo, en compuestos "intestinales selectivos", el primer ensayo es para la semivida del compuesto en el intestino y el segundo ensayo es para la semivida del compuesto en el hígado.

"Cantidad eficaz para uso terapéutico" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección, o trastorno, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno descrito en la presente memoria.

El término "tratando", "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente memoria abarca tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, y tratamiento paliativo, es decir, mitigar, aliviar, o ralentizar la progresión de la enfermedad (o afección) del paciente o cualquier daño tisular asociado con la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención, así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con un móvil fase que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina (DEA) o isopropilamina. La concentración del eluyente proporciona la mezcla enriquecida.

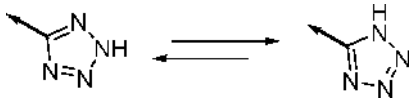
Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, tal como

mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar mediante el uso de un material de partida ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación asimétrica.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen dos o más centros estereogénicos y la estereoquímica absoluta o relativa se da en el nombre, las designaciones R y S se refieren respectivamente a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas convencionales de números de la IUPAC para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros estereogénicos y no se da estereoquímica en el nombre o la estructura, se comprende que el nombre o estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluyendo la forma racémica.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas. El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes, uno con referencia al otro, y el plano del anillo (ya sea ambos "arriba" o ambos "abajo"). Análogamente, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes, uno con referencia al otro, y el plano del anillo (estando los sustituyentes en lados opuestos del anillo).

También es posible que puedan existir los intermedios y compuestos de la presente invención en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles *vía* una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones *vía* la migración de un protón, tal como ceto-enol e isomerizaciones imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto tetrazol en el que el protón puede migrar entre el nitrógeno de cuatro anillos de la siguiente manera.



Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Se incluyen dentro del alcance de los compuestos reivindicados de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente aceptables para uso farmacéutico de Fórmula (I) en la que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, fluoro, tal como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I, ^{124}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}Q, ^{17}Q y ^{18}Q, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritio radiactivos, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento en la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}Q y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se*, o cuando sea posible, en forma de su sal aceptable para uso farmacéutico. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o mediante el tratamiento por separado del compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos aceptables para uso farmacéutico de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, (es decir, sales que contienen aniones aceptables para uso farmacológico, tales como las sales de clorhidrato , bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato, hexafluorofosfato, sulfonato de benceno, tosilato, formato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitiato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La invención también se refiere a sales de adición de base de los compuestos de la presente invención. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base aceptables para uso farmacéutico de aquellos compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de cationes aceptables para uso farmacológico tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, litio, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y el alcanolamonio inferior y otras sales de base de aminas orgánicas aceptables para uso farmacéutico. Véase por ejemplo Berge, et al. J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

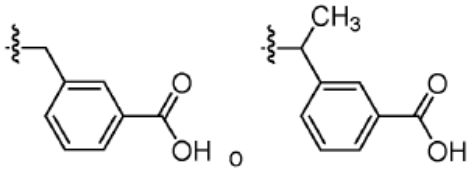
Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma cristalina (generalmente referidos como "polimorfos"). Los polimorfos se pueden preparar por cristalización en diversas condiciones, por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que van desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse calentando o fundiendo el compuesto de la presente invención seguido por un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse por espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas.

En una realización, D es N o C-F; y n es 0.

En otra realización, R^1 es etilo y R^2 es fluoro.

En una realización adicional, R^5 es H; R^3 es H; y R^4 es alquil (C_1-C_2)-arilo, alquil (C_1-C_2)-heteroarilo, o cicloalquilo (C_5-C_6), en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, ciano, -(alquil (C_1-C_2))$_q$-COOH, -alquilo (C_1-C_3), -cicloalquilo (C_3-C_6), trifluorometilo, difluorometilo, -alcoxi (C_1-C_3), -trifluorometoxi, y difluorometoxi.

En otra realización, D es N o CH y R^4 es



en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi.

Una realización de la presente invención se refiere al compuesto:

ácido 2-(6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido (1R,2S)-2-(6-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido 4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico;

ácido (*R*)-4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico;

ácido 2-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico; o

ácido (1*R*,2*S*)-2-(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico;

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto:

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico;

ácido 3-(1-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico;

ácido 3-((*R*)-1-(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico;

ácido 3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico;

ácido (*R*)-3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluoro-benzoico;

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluoro-benzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico; o

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico;

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En una realización adicional, el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una sal del compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad eficaz para uso terapéutico, en mezcla con al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

En una realización adicional, la composición incluye además al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad, un agente anti-diabético, y un agente de modulación de colesterol/lípidos.

En una realización adicional, el agente anti-obesidad se selecciona del grupo que consiste en inhibidores intestinales selectivos de MTP (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918, agonistas de CCKA, agonistas de 5HT2c, agonista de MCR4, inhibidor de la lipasa, PYY_{3-36}, antagonistas de opioides, la combinación de naltrexona con bupropión, oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida, fentermina AOD-9604 y topiramato, y sibutramina.

En una realización adicional, el agente anti-diabético se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa- (ACC), un inhibidor de diacilglicerol *O*-aciltransferasa 1 (DGAT-1), AZD7687, LCQ908, inhibidores de monoacilglicerol *O*-aciltransferasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea, una meglitinida, un inhibidor de α-amilasa, un inhibidor de α-glucósido hidrolasa, un inhibidor de α-glucosidasa, un agonista de PPARγ , un agonista PPAR α/γ, una biguanida, un modulador de péptido similar al

glucagón 1 (GLP-1) tal como un agonista, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), activador de SIRT-1, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), un secretagogo de insulina, un inhibidor de oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de c-jun amino-terminal quinasa (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKa), insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2, un modulador del receptor de glucagón, moduladores de GPR119, derivados o análogos de FGF21, moduladores del receptor TGR5 (también denominados GPBAR1), agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), inhibidores de SGLT1, inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de unión a retinol 4, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL-1, incluyendo IL1beta, y moduladores de RXRalfa.

En una realización adicional, el agente de modulación de colesterol/lípidos se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA reductasa; inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares; inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de la lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol; moduladores de PCSK9 e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo.

En una realización, el procedimiento para el tratamiento de la diabetes incluye la administración de una cantidad eficaz de compuesto de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto a un paciente en necesidad del mismo.

En otra realización, el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno metabólico o relacionado con el metabolismo incluye la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

En otra realización, el procedimiento para tratar un estado seleccionado del grupo que consiste en la hiperlipidemia, diabetes de Tipo I, diabetes mellitus de Tipo II, diabetes idiopática de Tipo I (Tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes de inicio temprano de Tipo 2 (EOD), diabetes atípica de comienzo en la juventud (YOAD), diabetes de comienzo en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía isquémica, restenosis después de la angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, afecciones de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), afecciones de glucosa en plasma alterada en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo alterado de la glucosa, afecciones de tolerancia a la glucosa alterada, afecciones de glucosa en plasma alterada en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y el tejido conectivo, ulceraciones en el pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular alterada, híper apolipoproteína B, Alzheimer esquizofrenia, deterioro de la cognición, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y síndrome del intestino irritable, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

En una realización adicional, el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno metabólico o relacionado con el metabolismo incluye la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento dos composiciones farmacéuticas separadas que comprende

(i) una primera composición de acuerdo con la presente invención; y

(ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad y un agente anti-diabético, y al menos un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

En aún una realización adicional, el procedimiento de la presente divulgación se realiza cuando dicha primera composición y dicha segunda composición se administran simultáneamente.

En aún otra realización, el procedimiento de la presente divulgación se realiza cuando dicha primera composición y dicha segunda composición se administran secuencialmente y en cualquier orden.

En una realización, cuando se administran dos composiciones, la primera composición y la segunda composición se administran simultáneamente. En otra realización, la primera composición y la segunda composición se administran secuencialmente y en cualquier orden.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica (por ejemplo, preparados por los procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein)). Muchos de los compuestos usados en la presente, están relacionados con, o se derivan de compuestos en los que existe un gran interés científico y necesidad comercial, y, por consiguiente, muchos de estos compuestos están comercialmente disponibles o informados en la literatura o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias comúnmente disponibles por procedimientos que se informan en la literatura.

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que otras vías sintéticas pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando la química convencional bien conocida por aquellos con experiencia en la técnica.

En la preparación de los compuestos la Fórmula I se observa que algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en la presente pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en precursores de Fórmula I). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

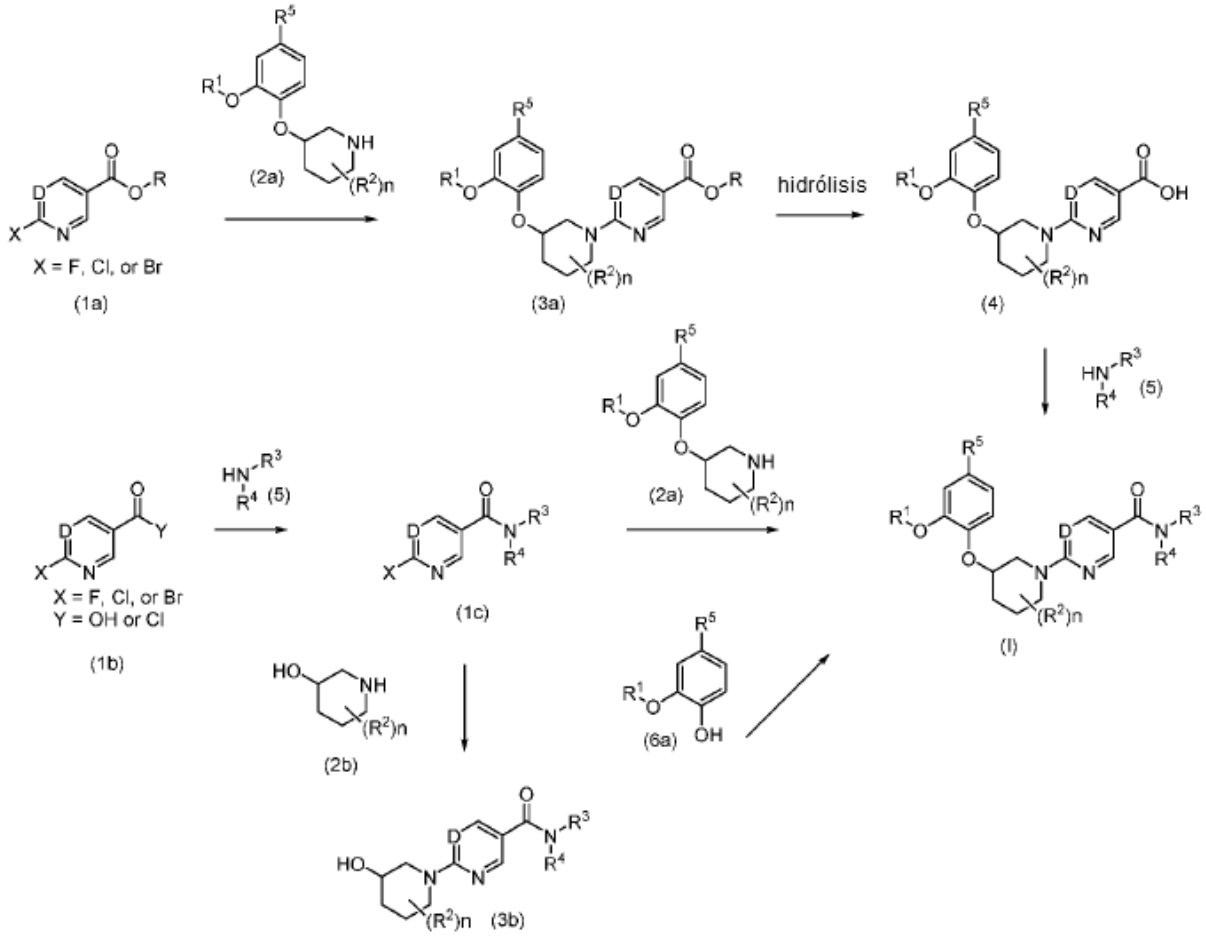
Por ejemplo, ciertos compuestos contienen aminas primarias o funcionalidades de ácido carboxílico que pueden interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula si se dejan sin protección. Por consiguiente, dichas funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado que puede retirarse en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para aminas y protección de ácido carboxílico incluyen aquellos grupos protectores usados comúnmente en la síntesis de péptidos (tales como *N*-t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas y ésteres de alquilo inferior o bencilo para ácidos carboxílicos) que generalmente no son químicamente reactivos en las condiciones de reacción descritas y típicamente pueden retirarse sin alterar químicamente otra funcionalidad en los compuestos de la Fórmula I y Ia.

Con los esquemas de reacción descritos a continuación se pretende proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención contienen un solo centro quiral con designación estereoquímica (R). En los siguientes Esquemas, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se muestran ya sea en forma racémica o enantio-enriquecida. Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que todas las transformaciones sintéticas pueden llevarse a cabo de una manera precisamente similar independientemente de si los materiales son enantio-enriquecidos o racémicos. Por otra parte, la resolución para el material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto deseado en la secuencia usando procedimientos bien conocidos tales como los descritos en la presente y en la literatura química.

En los esquemas de reacción que siguen, las variables D, R^1, R^2, R^3, R4, R^5 y n son como se describen en el sumario salvo donde se indique lo contrario.

El Esquema de Reacción I resume los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tienen la Fórmula (I). Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que el Esquema de Reacción I representa la síntesis de compuestos racémicos, y que estas vías pueden ser adaptadas a la síntesis de cualquiera de los enantiómeros de compuestos de Fórmula (I).

Esquema de Reacción I



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar a partir de intermedios adecuados a través de los procedimientos descritos en la literatura, tales como: Eur. J. Org. Chem. 2004, 2763; Chem. Rev. 2009, 109, 2551; Rec. Res. Dev. Org. Chem. 1997, 1, 273; Org. React. 1992, 42, 335; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973; Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2014, 3, 995; Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 2012, 3, 97. Los materiales de partida (1a) y (1b) están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar a través de procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, los intermedios (1a) y (1b) se pueden sintetizar a través de procedimientos descritos en la literatura, tales como: J. Med. Chem. 2000, 43, 3995; Org. Proc. Res. Dev. 2010, 14, 936. Los materiales de partida (2a) están disponibles comercialmente o se describen en la literatura y se pueden preparar a través de procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, incluyendo los descritos a continuación (Esquema de Reacción III).

El intermedio (3a) se puede preparar a partir de haluro de heteroarilo (1a) en una reacción de sustitución aromática nucleófila por amina (2a) en un disolvente de reacción inerte tal como dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, o tetrahidrofurano (THF), en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina (TEA) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) a una temperatura en el intervalo de 10°C y 120°C. Preferentemente, los intermedios (1a) y (2a) se hacen reaccionar en DMSO, THF, o acetonitrilo en presencia de trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo de 20°C y 100°C. Alternativamente, el intermedio (3a) se puede preparar a partir de haluro de heteroarilo (1a) y amina (2a) a través de una reacción de acoplamiento catalizada por metal, por ejemplo, usando un catalizador de paladio o níquel, en un disolvente de reacción inerte tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano , dioxano, DMSO, DMF, o THF, en presencia de un ligando adecuado, y una base tal como *terc*-butóxido de sodio, potasio, o litio, o carbonato de cesio, a una temperatura en el intervalo de 20°C y 130°C.

El intermedio (4) se puede preparar a partir de éster (3a) a través de una reacción de hidrólisis en condiciones bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Preferentemente, el intermedio (3a, R = metilo o etilo) se trata con una base acuosa tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes que comprende agua, metanol y/o THF, a una temperatura en el intervalo de 20°C y 60°C.

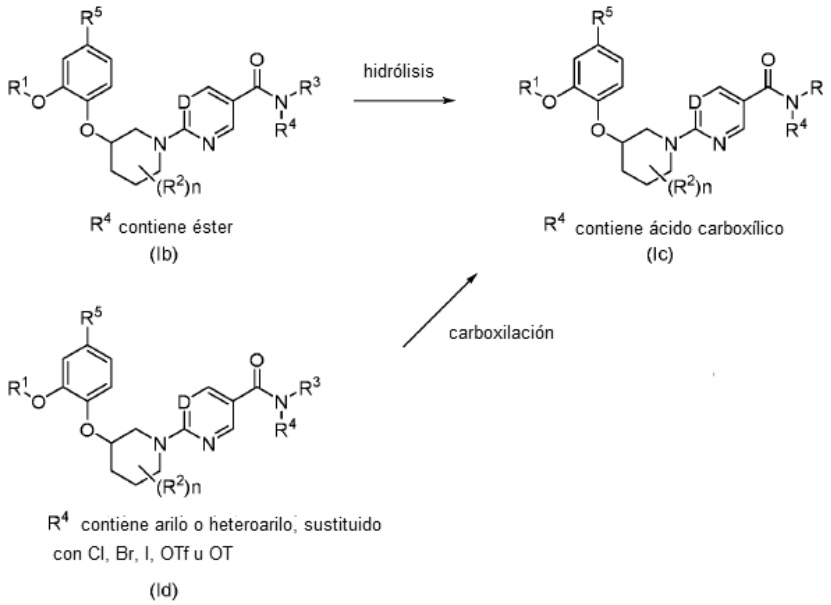
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de ácido (4) y amina (5) en condiciones de formación de amidas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, usando reactivos de acoplamiento tales como anhídrido de ácido propano fosfónico (T_3P), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano (DCM), DMF, DMSO, o THF en presencia de una base tal como trietilamina, *N*-metil-morfolina, o *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura en el intervalo de 10°C y 90°C, preferentemente entre 20°C y 65°C.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante una secuencia de dos etapas a partir del intermedio (1b) y amina (5) a través de una reacción de acoplamiento de amida para proporcionar el intermedio (1c), seguido de una reacción de acoplamiento con amina (2a). Preferentemente, el intermedio (1c) se preparó a partir de cloruro de ácido (1b, Y = Cl) y amina (5) en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente de reacción inerte, tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de -20°C a 30°C, preferentemente entre -20°C y 0°C. Alternativamente, el intermedio (1c) se puede preparar a partir de ácido (1b, Y = OH) y amina (5) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida, tal como anhídrido de ácido propano fosfónico (T_3P), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano, DMF, DMSO, o THF en presencia de una base tal como trietilamina, *N*-metil-morfolina, o *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura en el intervalo de 10°C y 90°C.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir del intermedio (1c) por una secuencia de dos etapas que implica la adición de la amina (2b) seguido de la adición de fenol (6a). El intermedio (3b) se puede preparar a partir de haluro de heteroarilo (1c) y amina (2b) a través de sustitución aromática nucleófila en un disolvente de reacción inerte tal como DMSO, DMF, acetonitrilo, o THF, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura en el intervalo de 10°C y 120°C. Preferentemente, los intermedios (1c) y (2b) se hacen reaccionar en DMSO, THF, o acetonitrilo en presencia de trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura preferentemente entre 20°C y 80°C. Alternativamente, el intermedio (3b) se puede preparar a partir de haluro de heteroarilo (1c) y amina (2b) a través de una reacción de acoplamiento catalizada por metal, por ejemplo, usando un catalizador de paladio o níquel, en un disolvente de reacción inerte tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, DMSO, DMF, o THF, en presencia de un ligando adecuado, y una base tal como terc-butóxido de sodio, potasio, o litio, o carbonato de cesio, a una temperatura en el intervalo de 20°C y 130°C. Los compuestos de Fórmula (I) pueden entonces prepararse a partir de alcohol (3b) y fenol (6a) usando procedimientos descritos en la literatura, tal como documento US20050137226; WO2005030765. El intermedio (3b) y el intermedio (6a) se pueden acoplar mediante el tratamiento con una combinación de reactivos para activar el alcohol para el desplazamiento, tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-terc-butilazodicarboxilato (DBAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), o (E)-diazen-1,2-dicarboxilato bis(2-metoxietilo), en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletil-amina, en un disolvente de reacción inerte, tal como diclorometano, THF, o tolueno a una temperatura en el intervalo de 0°C y 40°C.

El Esquema de Reacción II resume la síntesis de compuestos de Fórmula (Ic), un subconjunto de compuestos de Fórmula (I) en la que el grupo R^4 contiene un grupo funcional de ácido carboxílico. Los compuestos de Fórmula (Ic) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (Ib) que contienen una funcionalidad de éster en el grupo R^4 por la escisión del éster a un ácido carboxílico a través de procedimientos bien conocidos para aquellos con experiencia en la técnica. Preferentemente, un éster de alquilo (Ib), tal como éster de metilo o etilo, se trata con una base acuosa tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes que comprende agua, metanol, y/o tetrahidrofurano, a temperaturas que varían de 0°C a 70°C. Alternativamente, un éster de terc-butilo se puede tratar con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, o ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente o mezcla de disolventes que contiene agua, dioxano, acetonitrilo, éter, y/o diclorometano para proporcionar los compuestos de ácido carboxílico de Fórmula (Ic).

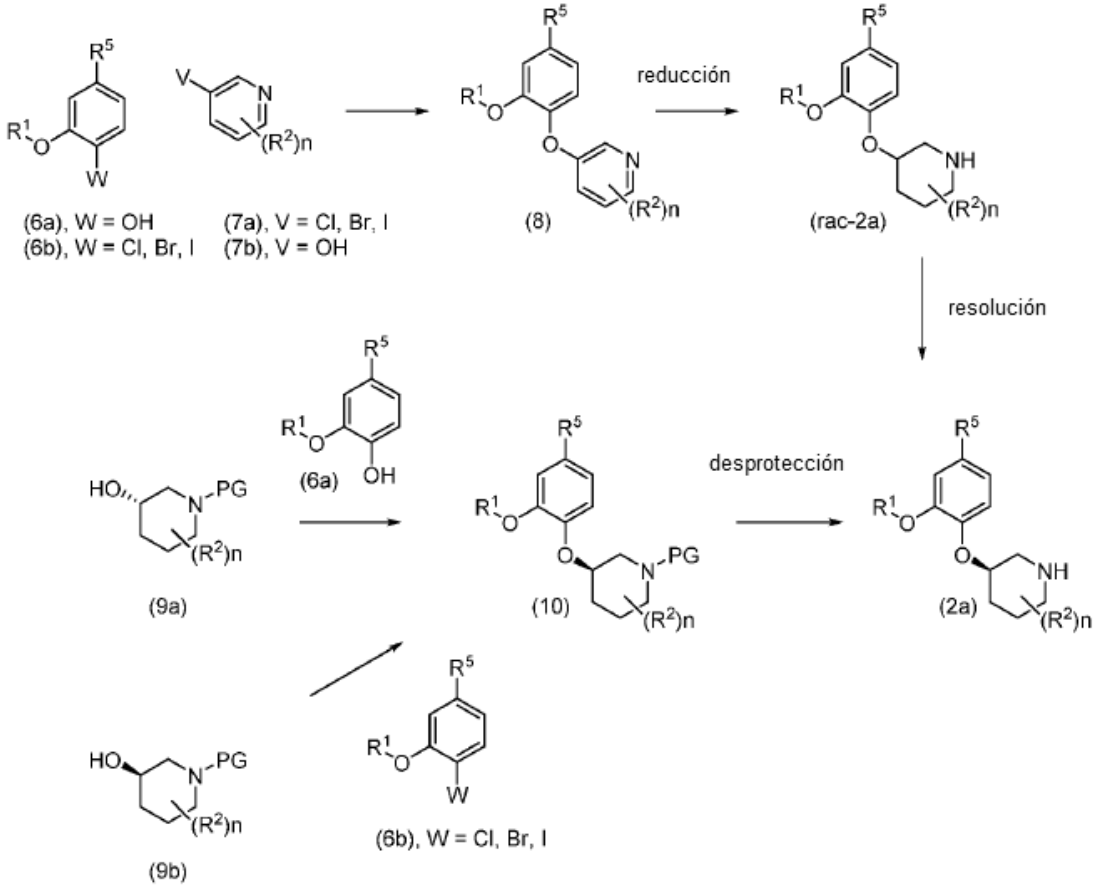
Esquema de Reacción II



Alternativamente, los compuestos de Fórmula (Ic) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (Id), en la que el grupo R^4 contiene un anillo de arilo o heteroarilo sustituido con un halógeno o sulfonato, por procedimientos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, incluyendo reacciones de carboxilación catalizada con metal o la reacción de una especie organometálica adecuada, derivada del halógeno, con dióxido de carbono o un equivalente de dióxido de carbono. Por ejemplo, la carboxilación catalizada por metal puede realizarse usando procedimientos descritos en la literatura, tales como: Organomet. 2008, 27, 5402; J. Label. Comp. Radiopharm. 2007, 50, 794; J. Label. Comp. Radiopharm. 2000, 43, 1135; ACS Catalysis 2013, 3, 2417. Un compuesto de Fórmula (Id) se puede tratar con una fuente de monóxido de carbono, tal como monóxido de carbono gaseoso o hexacarbonilmolibdeno (0), en presencia de un catalizador de metal, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II), o cloruro de paladio(II), y, opcionalmente, un ligando adecuado, en presencia de agua, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida en presencia de sales o bases adecuadas, tales como cloruro de tetraetilamonio, hidróxido de tetra-*N*-propilamonio, trietilamina, acetato de potasio, o carbonato de sodio, a una temperatura en el intervalo de 70°C y 170°C. Preferentemente, un compuesto de Fórmula (Id) que contiene un grupo aril-yoduro se trata con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y monóxido de carbono, en presencia de hidróxido de tetra-*N*-propilamonio acuoso en tetrahidrofurano para proporcionar el producto de carboxilación (Ic). Alternativamente, un compuesto de Fórmula (Id) puede ser tratado con dióxido de carbono, en presencia de un catalizador, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o yoduro de cobre(I), y opcionalmente un ligando adecuado, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilacetamida, o dimetilsulfóxido en presencia de sales o bases adecuadas, tal como acetato de potasio, a una temperatura en un intervalo entre 20°C y 120°C.

El Esquema de Reacción III resume la síntesis de intermedios (2a). El Esquema de Reacción III representa enantiómeros individuales de los intermedios (9), (10), y (2a). Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que estas vías sintéticas pueden ser adaptadas para sintetizar cualquiera de los enantiómeros, o una mezcla racémica de enantiómeros, de intermedio (2a).

Esquema de Reacción III



Los materiales de partida (6a), (6b), (7a) y (7b) están disponibles comercialmente o se describen en la literatura y pueden prepararse a través de procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. El intermedio (8) puede sintetizarse mediante la formación de éter entre un socio de acoplamiento hidroxiaromático y un haluro aromático [(6a) y (7a), o (7b) y (6b)] usando procedimientos tales como los descritos en: Synlett 2012, 23, 101; J. Org. Chem. 2009, 74, 7187; Org. Lett. 2007, 9, 643. Los materiales de partida adecuados (6) y (7) se pueden tratar con una sal de metal, tal como bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), o yoduro de cobre (I), y un ligando tal como 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 1,10-fenantrolina, u otro ligando adecuado, en un disolvente de reacción inerte tal como tolueno, DMSO, o DMF, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, o fosfato de potasio, a una temperatura de 80°C a 120°C. Preferentemente, los materiales de partida adecuados (6) y (7) se tratan con cloruro de cobre (I) y 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, en tolueno, en presencia de carbonato de cesio, a una temperatura de 100°C a 120°C.

La amina racémica (rac-2a) puede sintetizarse por reducción de piridina (8), usando procedimientos tales como los descritos en: EP2179988; WO2008140090; Org. Proc. Res. Dev. 2011, 15, 831. Por ejemplo, el intermedio (8) se puede tratar con un catalizador tal como paladio sobre carbono, rodio sobre alúmina, u óxido de platino (IV), en presencia de un agente reductor tal como hidrógeno gaseoso, en un disolvente tal como ácido acético, metanol, o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como ácido acético o cloruro de hidrógeno. Preferentemente, el intermedio (8) se reduce con hidrógeno gaseoso y rodio sobre alúmina, en presencia de ácido clorhídrico, en metanol o etanol, a una temperatura de 40°C a 60°C.

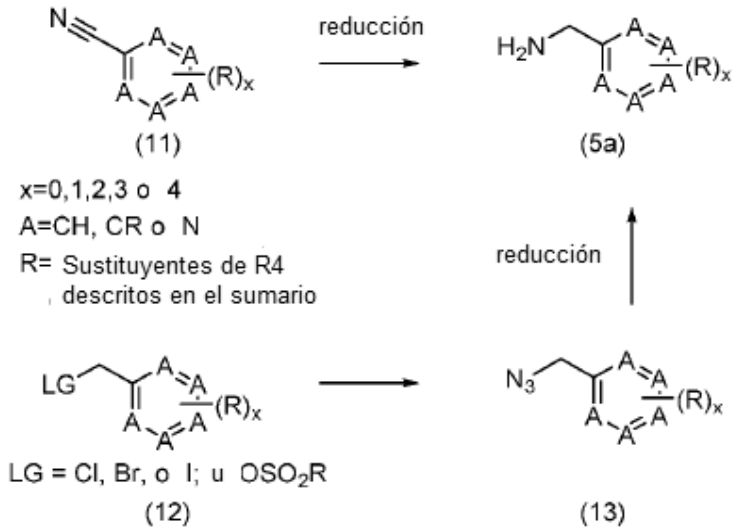
El intermedio (2a), estereoquímicamente enriquecido en un enantiómero, puede prepararse a partir intermedio racémico (rac-2a) usando procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, tales como cromatografía quiral, como se describe en: Biopharm. Drug Dispos. 2001, 22, 291; Ann. Rev. Anal. Chem. 2010, 3, 341; Org. Proc. Res. Dev. 2011, 15, 831; o resolución de sal diastereomérica, como se describe en: Cryst. Growth Des. 2011, 11, 3761; Org. Proc. Res. Dev. 2011, 15, 831; Tetr.: Asymm. 2012, 23, 221; Tetr.: Asymm. 2006, 17, 1337. Preferentemente, el intermedio (rac-2a) se trata con un ácido quiral, tal como ácido D-tartárico, en un disolvente de reacción inerte, tal como acetona, a una temperatura adecuada para inducir la cristalización selectiva de un complejo de intermedio (2a) de sal diastereomérica.

Alternativamente, el intermedio estereoquímicamente enriquecido (2a) se puede preparar a partir del intermedio estereoquímicamente enriquecido (9a) por una secuencia de dos etapas. El intermedio (10) se puede preparar a partir de alcohol (9a) y fenol (6a) usando procedimientos descritos en la literatura, tales como documento US20050137226; WO2005030765. El intermedio (9a) y el intermedio (6a) se pueden acoplar mediante el tratamiento con una combinación de reactivos para activar el alcohol para el desplazamiento, tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, di-*terc*-butilazodicarboxilato, azodicarboxilato de diisopropilo, o (E)-diazen-1,2-dicarboxilato bis(2-metoxietilo), opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente de reacción inerte, tal como diclorometano, THF o tolueno a una temperatura en el intervalo de 0°C y 40°C. Preferentemente, el grupo protector de amina (PG) es un carbamato, tal como carbamato de terc-butilo (Boc). El intermedio (2a) puede entonces prepararse por eliminación del grupo protector (PG), que es bien conocido para aquellos con experiencia en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Cuando PG = Boc, las condiciones de desprotección implican preferentemente el tratamiento del intermedio (10) con ácido, tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, en un disolvente de reacción inerte, tal como diclorometano o dioxano, a una temperatura de 20°C a 40°C.

Alternativamente, el intermedio (2a) se puede preparar a partir del intermedio (9b) por una secuencia de dos etapas. Alcohol (9b) y haluro (6b) pueden acoplarse usando procedimientos descritos en el documento US20050137226; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973. Alcohol (9b) y haluro (6b) se pueden tratar con una sal de metal, tal como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I) yoduro de cobre (I), acetato de paladio(II), o dímero de cloruro de alilpaladio(II), y un ligando, tal como 1,10-fenantrolina, u otro ligando adecuado, en un disolvente de reacción inerte tal como tolueno, DMSO, o DMF, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, a una temperatura de 70°C a 120°C.

El Esquema de Reacción IV resume la síntesis de aminas (5a), un subconjunto de las aminas (5) que se ilustra en el Esquema de Reacción I. Los intermedios (11), (12), y (13) están disponibles comercialmente o son informados en la literatura y pueden prepararse a través de procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (11) se puede sintetizar usando procedimientos descritos en la literatura, tales como: Chem. Eur. J. 2012, 18, 2978; Synlett 2003, 2237; Tetr. 2005, 61, 9908; WO2010100050. Los intermedios (12) y (13) se pueden sintetizar usando procedimientos descritos en la literatura, tales como: J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 10286; ChemBioChem 2007, 8, 68; J. Med. Chem. 2011, 54, 4350; WO2010036632. El intermedio (5a) se puede preparar a partir del intermedio (11) por reducción, usando procedimientos tales como los descritos en: Chem. Eur. J. 2005, 11, 5674; Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 2056; J. Med. Chem. 2004, 47, 5501; J. Med. Chem. 2005, 48, 664. Por ejemplo, el intermedio (11) se puede tratar con un agente reductor, tal como hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de metal, tal como níquel Raney o paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, a una temperatura de 20°C a 60°C. Alternativamente, el intermedio (11) se puede tratar con una combinación de sal de metal de agente reductor, tal como borohidruro de sodio y cloruro de níquel (II), en un disolvente adecuado, tal como metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C a 40°C. Preferentemente, el intermedio (11) se trata con paladio sobre carbono e hidrógeno gaseoso, en metanol o etanol, a una temperatura de 20°C a 40°C.

Esquema de Reacción IV



Alternativamente, el intermedio (5a) se puede preparar a partir del intermedio (13) usando procedimientos tales como los descritos en: J. Org. Chem. 2006, 71, 7205; J. Org. Chem. 2009, 74, 895; WO2005021532; WO2005111003; US 20100009954. Por ejemplo, el intermedio (13) se puede tratar con un agente reductor, tal como hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de metal, tal como platino sobre carbono o paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, o acetato de etilo a una temperatura de 20°C a 60°C. Alternativamente, el intermedio (13) se puede tratar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o éter de dietilo, a una temperatura de 0°C a 40°C. Alternativamente, el intermedio (13) se puede tratar con un agente reductor tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, en presencia de agua, y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de 20°C a 40°C. Preferentemente, el intermediario (13) se prepara por el tratamiento del intermediario (12), que contiene un grupo saliente tal como cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, o 4-toluensulfonato, con azida de sodio en un disolvente de reacción inerte tal como metanol, a una temperatura de 20°C a 70°C, y el intermediario (13) se reduce con hidrógeno gaseoso y paladio sobre carbono en metanol o etanol a una temperatura de 20°C a 40°C.

Agentes de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que está siendo tratado. Cuando se administra en combinación cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado, pero suficientemente cerca en el tiempo con el fin de proporcionar el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, los procedimientos de prevención y tratamiento descritos en la presente memoria incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad eficaz para uso terapéutico. Por "cantidad eficaz para uso terapéutico" se entiende una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/afección deseada, por ejemplo, obesidad, diabetes, y enfermedades cardiovasculares, tales como agentes anti-hipertensivos y enfermedad coronaria del corazón.

Los ejemplos de agentes anti-diabéticos adecuados incluyen (por ejemplo, insulinas, metformina, inhibidores de DPPIV, agonistas de GLP-1, análogos y miméticos, inhibidores de SGLT1 y SGLT2). Los agentes anti-diabéticos adecuados incluyen un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tal como los descritos en los documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), tal como los descritos en el documento WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α-amilasa (por ejemplo, tendamistato, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la α-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPARγ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), un agonista de PPARα/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) tal como un agonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemine, extracto de hyrtiosal, y los compuestos descritos por Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12 (9/10), 373-381 (2007)), activador de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de dipeptidil peptideasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, aquellos en el documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de c-jun amino-terminal quinasa (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKA) tales como los descritos en los documentos WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa (por ejemplo GSK1362885), un agonista del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2, tales como los descritos en E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (julio de 2010), incluyendo dapaglifozina, canaglifozina, empagliflozina, tofogliflozina (CSG452), Ertugliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como aquellos en el documento WO2010023594, un receptor modulador de glucagón tal como los descritos en Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, en particular agonistas, tales como los descritos en los documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21 tales como los descritos en Kharitonenkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor TGR5 (también denominado GPBAR1), en particular agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tales como los

descritos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluyendo, pero no limitado a, TAK-875, moduladores de GPR120, en particular agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), e inhibidores de SGLT1, tales como GSK1614235. Un listado representativo adicional de agentes anti-diabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención se puede encontrar, por ejemplo, en la página 28, línea 35 a página 30, línea 19 del documento WO2011005611. Los agentes anti-diabéticos preferidos son metformina e inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptian, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos pueden incluir inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de unión a retinol 4, receptor de glucocorticoides, los receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL-1, incluyendo IL1beta, moduladores de RXRalfa. Además, los agentes anti-diabéticos adecuados incluyen mecanismos enumerados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen 11 inhibidores de β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β-HSD tipo 1), inhibidor de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β_3 adrenérgicos, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), PYY_{3-36} (incluyendo análogos de los mismos), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de péptido similar al glucagón-1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína humana relacionados con agouti (AGRP), antagonistas de grelina, antagonistas de histamina 3 o agonistas inversos, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP intestinales selectivos, tales como dirlotapida), antagonistas opioides, antagonistas de orexina, la combinación de naltrexona con bupropión y similares.

Los agentes anti-obesidad preferidos para uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP intestinales selectivos (por ej., dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (CAS Núm. 403987) y CAS Núm. 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ej., *N*-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzo[e]azulen-6-il]-*N*-isopropil-acetamida descrita en Publicación PCT Núm. WO 2005/116034 o Publicación US Núm. 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ej., lorcaserina), agonista de MCR4 (por ej., compuestos desvelados en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ej., Cetilistat), PYY_{3-36} (como se usa en la presente memoria "PYY_{3-36}" incluye análogos, tales como PYY_{3-36} pegilado, por ej., los descritos en la Publicación US 2006/0178501), antagonistas opioides (por ej., naltrexona), la combinación de naltrexona con bupropión, oleoyl-estrone (CAS Núm. 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (Núm. CAS 221231-10-3), fentermina y topiramato (nombre comercial: Qsymia), y sibutramina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes moduladores de colesterol (incluyendo agentes reductores de colesterol) tales como un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inhibidor de la escualeno ciclasa, un inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácido biliar o un agente tal como mipomersen.

Los ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil hipolipemiante adecuados incluyen: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como inhibidores de MTP; rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran), inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de la lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol; e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo. Otros agentes ateroscleróticos incluyen moduladores de PCSK9.

En otra realización, un compuesto de Fórmula I puede co-administrarse con agentes para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), tales como orlistat,

TZD y otros agentes sensibilizadores a la insulina, análogos de FGF21, metformina, ésteres de etilo de ácido Omega-3 (por ejemplo, Lovaza), fibratos, inhibidores de la HMG CoA-reductasa, Ezetimba, Probucol, ácido ursodesoxicólico, agonistas de TGR5, agonistas de FXR, vitamina E, betaína, Pentoxifilina, antagonistas de CB1, carnitina, N-acetilcisteína, glutatión reducido, lorcaserina, la combinación de naltrexona con bupropión, Inhibidores de SGLT2, Fentermina, Topiramato, análogos de incretina (GLP y GIP) y bloqueadores del receptor de angiotensina.

Los agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes anti-coagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de plaquetas, inhibidores de trombina, agentes trombolíticos o fibrinolíticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, bloqueadores del canal de calcio (tipo L y tipo T) , glucósidos cardíacos, diuréticos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, agentes NO donantes tales como organonitratos, agentes NO promotores tales como inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil de lípidos, agentes antidiabéticos, antidepresivos, agentes anti-inflamatorios (esteroideos y no esteroideos), agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, agentes anti-ansiedad, agentes anti-proliferativos, agentes antitumorales, anti-úlcera y agentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico, hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos (incluyendo antagonista del receptor de la hormona tiroidea), agentes anti-infecciosos, agentes anti-virales, agentes anti-bacterianos, y agentes anti-hongos.

Se incluyen agentes usados en un entorno de ICU, por ejemplo, dobutamina, dopamina, epinefrina, nitroglicerina, nitroprusiato, etc.

Se incluyen agentes de combinación útiles para el tratamiento de vasculitis, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, mofetil, rituximab etc.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación en la que el segundo agente es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Los inhibidores del factor Xa de ejemplo incluyen apixaban y rivaroxaban. Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen heparinas (por ejemplo, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, tales como enoxaparina y dalteparina).

En otra realización preferida, el segundo agente es al menos un agente seleccionado entre warfarina, dabigatrán, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobanas, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, y estreptoquinasa.

Un segundo agente preferido es al menos un agente antiplaquetario. Los agentes antiplaquetarios especialmente preferidos son aspirina y clopidogrel.

El término agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en la presente memoria, denota agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o la secreción granular de las plaquetas. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos conocidos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, y sales o profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos. De los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) e inhibidores de COX-2 tales como CELEBREX o piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida y abciximab), antagonistas del receptor tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol), y sales o profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

El término agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en la presente memoria, también pretende incluir antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos P_2Y_1 y P2Y12, donde P2Y12 es incluso más preferido. Los antagonistas de P2Y12 preferidos de los receptores incluyen ticagrelor, prasugrel, ticlopidina y clopidogrel, incluyendo sales o profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos. El clopidogrel es un agente incluso más preferido. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferidos, dado que son conocidos por ser suaves en el uso en el tracto gastrointestinal.

El término inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se usa en la presente memoria, denota inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la trombina, se interrumpen diversos procedimientos mediados por trombina, tales como activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción granular de inhibidor del activador de plasminógeno-1 y/o serotonina) y/o la formación de fibrina. Un número de inhibidores de trombina son conocidos para aquellos con experiencia en la técnica y se contemplan estos inhibidores para ser usados en combinación con los compuestos de la presente. Tales inhibidores incluyen, pero no se limitan a, derivados de boroarginina, boropéptidos, dabigatrán,

heparinas, hirudina, argatroban, y melagatrán, incluyendo sales y profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y peptídicos de ácido borónico, tales como derivados del ácido alfa-aminoborónico del extremo C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotiouronio correspondientes de los mismos. El término hirudina, como se usa en la presente memoria, incluye derivados o análogos de hirudina adecuados, denominados en la presente como hirulogos, tales como disulfatohirudina. El término agentes trombolíticos o fibrinolíticos (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en la presente memoria, denotan agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen activador de plasminógeno de tejido (natural o recombinante) y formas modificadas de los mismos, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores de activador tisular del plasminógeno), inhibidores de la alfa2-antiplasmina, y complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, incluyendo sales o profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en la presente memoria, se refiere a complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en el documento EP 028489, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. El término uroquinasa, como se usa en la presente memoria, pretende denotar uroquinasa de cadena doble y sencilla, este último también se denomina en la presente como prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados incluyen: agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como metoprolol, atenolol, carvadiol y propranolol); agentes de Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tales como ditiazem y verapamilo); abridores de canales de K^+ tales como inhibidores de I_{Ach}, inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los desvelados en el documento WO01/40231).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes antihipertensivos y tal actividad antihipertensiva se determina fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de la presión sanguínea). Los ejemplos de agentes anti-hipertensivos adecuados incluyen: bloqueadores alfa adrenérgicos; bloqueadores beta adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina y amlodipina); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.612.359 y 6.043.265.); antagonista dual ET/AII (por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un agente antianginoso ejemplar es ivabradina. compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores; inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un agente antianginoso de ejemplo es ivabradina.

Los ejemplos de bloqueadores de los canales de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina y amlodipina y mibefradil.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados incluyen digitálicos y ouabaína.

En una realización, un compuesto de Fórmula I puede co-administrarse con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos de asa tales como furosemida (tales como LASIX™), torsemida (tales como DEMADEX™), bemetanida (tales como BUMEX™), y ácido etacrínico (tales como EDECRIN™); (b) diuréticos de tipo tiazida tales como clorotiazida (tales como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tales como MICROZIDE™ u ORETIC™), benztiazida, hidroflumetiazida (tales como SALURON™), bendroflumetiazida, meticlortiazida, politiazida, triclormetiazida, e indapamida (tales como LOZOL™); (c) diuréticos de tipo ftalimidina tales como clortalidona (tales como HYGROTON™), y metolazona (tales como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos de tipo quinazolina tales como quinetazona; y (e) diuréticos ahorradores de potasio tales como triamtereno (tales como DYRENIUM™), y amilorida (tales como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En otra realización, un compuesto de Fórmula I puede co-administrarse con un diurético de asa. En aún otra realización, el diurético de asa se selecciona de furosemida y torsemida. En aún otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o Ia pueden co-administrarse con furosemida. En aún otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o Ia pueden co-administrarse con torsemida que puede ser opcionalmente una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

En otra realización, un compuesto de Fórmula I puede co-administrarse con un diurético de tipo tiazida. En aún otra realización, el diurético de tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. En aún otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o Ia pueden co-administrarse con clorotiazida. En aún otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o Ia pueden co-administrarse con hidroclorotiazida.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o la pueden co-administrarse con un diurético de tipo ftalimidina. En aún otra realización, el diurético de tipo ftalimidina es clortalidona.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuados incluyen espironolactona y eplerenona.

Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como sildenafilo).

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que los compuestos de esta invención también pueden usarse en combinación con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares incluyendo PCI, colocación de stents, stents liberadores de fármacos, terapia de células madre y dispositivos médicos tales como marcapasos implantados, desfibriladores, o terapia de resincronización cardíaca.

La dosificación del agente farmacéutico adicional depende generalmente de una serie de factores, incluyendo la salud del individuo que está siendo tratado, el grado de tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia concurrente, de haberla, y la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación del agente farmacéutico adicional está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día. Sin embargo, cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general, también puede ser necesaria dependiendo de la edad y el peso del individuo a tratar, la vía de administración, el agente anti-obesidad particular que se administra y similares. La determinación de intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular también está dentro de la capacidad de aquellos con experiencia en la técnica que se beneficie de la presente divulgación.

De acuerdo con los procedimientos de tratamiento de la divulgación un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (denominado en la presente como una "combinación") se administra a un individuo en necesidad de tal tratamiento, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico (por ejemplo, otro agente anti-obesidad,) se pueden administrar por separado o en una composición farmacéutica que comprende ambos. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral.

Cuando una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico se administran en conjunto, tal administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea. En general, se prefiere la administración simultánea de combinaciones de fármacos. Para la administración secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional puede administrarse en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Se prefiere especialmente que dicha administración sea oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por el mismo procedimiento o por diferentes procedimientos.

De acuerdo con los procedimientos de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación se administra preferentemente en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención o una combinación se puede administrar a un paciente por separado o en conjunto en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo, polvo, ungüento, crema, aerosol o loción), bucal o nasal convencional (por ejemplo, spray, gotas o inhalante).

Los compuestos de la invención o combinaciones se pueden administrar solos, pero generalmente se administran en una mezcla con uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados conocidos en la técnica y seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. El compuesto de la invención o combinación puede formularse para proporcionar formas de dosificación de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada dependiendo de la vía de administración deseada y la especificidad del perfil de liberación, de acuerdo con las necesidades terapéuticas.

La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una combinación en una cantidad generalmente en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 75%, 80%, 85%, 90% o incluso 95% (en peso) de la composición, por lo general en el intervalo de aproximadamente 1%, 2% o 3% a aproximadamente 50%, 60% o 70%, más frecuentemente en el intervalo de aproximadamente 1%, 2% o 3% a menos que 50%, tal como aproximadamente 25%, 30% o 35%.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Para ejemplos, véase Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md. 20.sup.th ed. 2000.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen generalmente soluciones, dispersiones,

suspensiones, o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, aceptables para uso farmacéutico y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluyendo disolventes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, triglicéridos, incluyendo aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Un portador preferido es éster de ácido caprílico/cáprico de marca Miglyol.RTM. con glicerina o propilenglicol (por ejemplo, Miglyol.RTM. 812, Miglyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840) disponibles de Condea Vista Co., Cranford, N.J. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, por el uso de un revestimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones para inyección parenteral pueden contener también excipientes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones se puede lograr con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede ser provocada por el uso de agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, pastillas, píldoras, polvos, y preparaciones multiparticuladas (gránulos). En tales formas de dosificación sólidas, un compuesto de la presente invención o una combinación se mezcla con al menos un excipiente, diluyente o vehículo inerte. Los excipientes, diluyentes o vehículos adecuados incluyen materiales tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o (a) una o más cargas o extendedores (por ejemplo, celulosa microcristalina (disponible como Avicel.TM. de FMC Corp.), almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico, xilitol, sorbitol, dextrosa, fosfato de hidrógeno de calcio, dextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena media, óxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de aluminio y similares); (b) uno o más aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, goma árabe, celulosa de etilo, alcohol de polivinilo, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia y similares); (c) uno o más humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) uno o más agentes desintegrantes (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón de sodio (disponible como Explotab.TM. de Edward Mendell Co.), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio de tipo A (disponible como Ac-di-sol.TM), poliacrilato de potasio (una resina de intercambio iónico) y similares); (e) uno o más retardadores de solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) uno o más aceleradores de la absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) uno o más agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) uno o más adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) uno o más lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de polioxilo, cetanol, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácido graso, dimetilpolisiloxano, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blandas o duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de tal composición que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. El fármaco también puede estar en forma micro-encapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Para los comprimidos, el agente activo comprenderá típicamente menos que 50% (en peso) de la formulación, por ejemplo, menos que aproximadamente 10%, tal como 5% o 2,5% en peso. La porción predominante de la formulación comprende cargas, diluyentes, desintegrantes, lubricantes y opcionalmente, saborizantes. La composición de estos excipientes es bien conocida en la técnica. Frecuentemente, los materiales de relleno/diluyentes comprenderán mezclas de dos o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina, manitol, lactosa (todos los tipos), almidón y fosfato dicálcico. Las mezclas de carga/diluyente típicamente comprenden menos que 98% de la formulación y preferentemente menos que 95%, por ejemplo 93,5%. Los desintegrantes preferidos incluyen Ac-di-sol.TM., Explotab.TM., almidón y lauril sulfato de sodio. Cuando está presente, un desintegrante comprenderá normalmente menos que 10% de la formulación o menos que 5%, por ejemplo, aproximadamente 3%. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Cuando está presente, un lubricante comprenderá normalmente menos que 5% de la formulación o menos que 3%, por ejemplo, aproximadamente 1%.

Los comprimidos pueden fabricarse mediante procedimientos de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, compresión directa o un procedimiento de gelatinización y extrusión de granulación húmeda, seca o fundida. Los núcleos de los comprimidos pueden ser mono o multi-capa y pueden estar revestidos con revestimientos adecuados conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires aceptables para uso farmacéutico. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de carbonato, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), Miglyole.RTM. (disponible de Condea Vista Co., Cranford, N.J.), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir excipientes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención o combinaciones incluyen soluciones, en las que el compuesto activo está totalmente disuelto. Los ejemplos de disolventes incluyen todos los disolventes farmacéuticamente precedentes adecuados para administración oral, en particular aquellos en los que los compuestos de la invención muestran buena solubilidad, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas basados en glicerilo y glicéridos. Los sistemas basados en glicerilo y glicéridos pueden incluir, por ejemplo, los siguientes productos registrados (y los productos genéricos correspondientes): Captex.TM. 355 EP (tricaprilato/caprato de glicerilo, de Abitec, Columbus Ohio), Crodamol.TM. GTC/C (triglicérido de cadena media, de Croda, Cowick Hall, RU) o Labrafac.TM. CC (triglicéridos de cadena media, de Gattefosse), Captex.TM. 500P (triacetato de glicerilo, es decir, triacetina, de Abitec), Capmul.TM. MCM (mono y diglicéridos de cadena media, de Abitec), Migyol.TM. 812 (triglicérido caprílic/cáprico, de Condea, Cranford N.J.), Migyol.TM. 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico, de Condea), Migyol.TM. 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, de Condea), Labrafil.TM. M1944CS (glicéridos de oleoil macrogol-6, de Gattefosse), Peceol.TM. (monooleato de glicerilo, de Gattefosse) y Maisine.TM. 35-1 (monooleato de glicerilo, de Gattefosse). Son de particular interés los aceites de triglicéridos de cadena media (aproximadamente de C_8 a C_{10}). Estos disolventes con frecuencia constituyen la porción predominante de la composición, es decir, mayor que aproximadamente 50%, normalmente mayor que aproximadamente 80%, por ejemplo, aproximadamente 95% o 99%. Los adyuvantes y aditivos pueden incluirse también con los disolventes, principalmente como agentes de enmascaradores del sabor, agentes de palatabilidad y saborizantes, antioxidantes, estabilizantes, modificadores de la textura y viscosidad y solubilizantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender además portadores tales como agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferentemente supositorios, que se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente ordinaria, pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal liberando de este modo el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención o combinaciones incluyen ungüentos, cremas, lociones, polvos y sprays. Los fármacos se mezclan con un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico, y cualquier conservante, tampón, o propelente que pueda requerirse.

Muchos de los presentes compuestos son poco solubles en agua, por ejemplo, menos que aproximadamente 1 .mu.g/ml. Por lo tanto, las composiciones líquidas en disolventes no acuosos solubilizantes, tales como los aceites de triglicéridos de cadena media discutidos anteriormente, son una forma de dosificación preferida para estos compuestos.

Las dispersiones amorfas sólidas, incluidas las dispersiones formadas por un procedimiento de secado por spray, son también una forma de dosificación preferida para los compuestos poco solubles de la invención. Por "dispersión amorfa sólida" se comprende un material sólido en el que al menos una porción del compuesto poco soluble está en forma amorfa y dispersa en un polímero soluble en agua. Por "amorfo" se comprende que el compuesto poco soluble no es cristalino. Por "cristalino" se comprende que el compuesto exhibe orden de largo alcance en tres dimensiones de al menos 100 unidades de repetición en cada dimensión. Por lo tanto, el término amorfo pretende incluir no sólo el material que no tiene esencialmente orden, sino también material que puede tener un pequeño grado de orden, pero el orden es en menos que tres dimensiones y/o es sólo en distancias cortas. El material amorfo se puede caracterizar por técnicas conocidas en la técnica tales como la cristalografía de difracción de rayos X en

polvo (PXRD), RMN en estado sólido, o técnicas térmicas tales como calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Preferentemente, al menos una porción principal (es decir, al menos aproximadamente 60% en peso) del compuesto poco soluble en la dispersión sólida amorfa es amorfa. El compuesto puede existir dentro de la dispersión sólida amorfa en dominios o regiones amorfos relativamente puros, como una solución sólida del compuesto distribuida homogéneamente por todo el polímero o cualquier combinación de estos estados o aquellos estados intermedios entre ellos. Preferentemente, la dispersión sólida amorfa es sustancialmente homogénea de modo que el compuesto amorfo se dispersa tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero. Como se usa en la presente memoria, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o regiones amorfos relativamente puros dentro de la dispersión sólida amorfa es relativamente pequeña, del orden de menos que 20% en peso, y preferentemente 10% en peso de la cantidad total del fármaco.

Los polímeros solubles en agua adecuados para su uso en las dispersiones sólidas amorfas deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con el compuesto poco soluble de una manera adversa, aceptables para uso farmacéutico, y tener al menos alguna solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y debe tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml sobre al menos una porción del intervalo de pH de 1-8.

Los polímeros solubles en agua adecuados para uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De estos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

Los polímeros solubles en agua de ejemplo incluyen succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), carboxi metil etil celulosa (CMEC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil celulosa (HPC), metal celulosa (MC), copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO, también conocidos como poloxámeros), y sus mezclas. Los polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros, y mezclas de los mismos. El más preferido es HPMCAS. Véase la Publicación de la Solicitud de Patente Europea Núm. 0901786 A2, cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia.

Las dispersiones amorfas sólidas se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento para formar dispersiones sólidas amorfas, lo que resulta en que al menos una porción importante (al menos 60%) del compuesto poco soluble esté en el estado amorfo. Tales procedimientos incluyen procedimientos mecánicos, térmicos y de disolvente. Los procedimientos mecánicos de ejemplo incluyen molienda y extrusión; los procedimientos de fusión incluyen procedimientos de fusión a alta temperatura, fusión modificada por disolvente y gelatinización; y procedimientos de disolventes que incluyen precipitación no disolvente, revestimiento por spray y secado por spray. Véanse, por ejemplo, las siguientes Patentes de los Estados Unidos, cuyas divulgaciones pertinentes se incorporan en la presente por referencia: Núm. 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de extrusión; Núm.5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de molienda; y Núm. 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de gelatinización. En un procedimiento preferido, la dispersión sólida amorfa se forma por secado por spray, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Europea Núm. 0901786 A2. En este procedimiento, el compuesto y el polímero se disuelven en un disolvente, tal como acetona o metanol, y después el disolvente se retira rápidamente de la solución mediante secado por spray para formar la dispersión sólida amorfa. Las dispersiones amorfas sólidas se pueden preparar de modo que contengan hasta aproximadamente 99% en peso del compuesto, por ejemplo, 1% en peso, 5% en peso, 10% en peso, 25% en peso, 50% en peso, 75% en peso, 95% en peso, o 98% en peso, según se desee.

La dispersión sólida se puede usar como la forma de dosificación en sí o puede servir como un producto de uso en fabricación (MUP) en la preparación de otras formas de dosificación tales como cápsulas, comprimidos, soluciones o suspensiones. Un ejemplo de una suspensión acuosa es una suspensión acuosa 1:1 (p/p) de compuesto /dispersión secada por spray HPMCAS-HF que contiene 2,5 mg/ml de compuesto en 2% de polisorbato 80. Las dispersiones sólidas para uso en un comprimido o cápsula generalmente se mezclan con otros excipientes o adyuvantes que se encuentran típicamente en tales formas de dosificación. Por ejemplo, un material de carga de ejemplo para cápsulas contiene un 2:1 (p/p) de compuesto/ dispersión secada por spray HPMCAS-MF (60%), lactosa (flujo rápido) (15%), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel.sup. (R0-102) (15,8%), almidón de sodio (7%), lauril sulfato de sodio (2%) y estearato de magnesio (1%).

Los polímeros de HPMCAS están disponibles en grados bajos, medios y altos como Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF y Aqoat.sup.(R)-HF respectivamente de Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokio, Japón. Generalmente se prefieren los grados más altos de MF y HF.

Los siguientes párrafos describen ejemplos de formulaciones, dosificaciones, etc. útiles para animales no humanos. La administración de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad puede efectuarse por vía oral o no oral.

Una cantidad de un compuesto de la presente invención o combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anti-obesidad se administra de tal manera que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg, o aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg.

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) se puede llevar en el agua potable de manera que una dosis terapéutica del compuesto se ingiera con el suministro diario de agua. El compuesto puede dosificarse directamente en el agua potable, preferentemente en la forma de un concentrado líquido, soluble en agua (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) también se puede añadir directamente al pienso, como tal, o en forma de un complemento de pienso animal, también referido como una premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del compuesto en un excipiente, diluyente o portador se emplea más comúnmente para la inclusión del agente en el pienso. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados son líquidos o sólidos, según se desee, tal como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melaza, urea, harina de huesos, y mezclas minerales tales como se emplean comúnmente en los piensos avícolas. Un excipiente, diluyente o portador particularmente eficaz es el pienso animal en sí respectivo; es decir, una pequeña porción de tal alimento. El vehículo facilita la distribución uniforme del compuesto en el pienso acabado con el que se mezcla la premezcla. Preferentemente, el compuesto se mezcla exhaustivamente en la premezcla y, posteriormente, el pienso. A este respecto, el compuesto puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, y similares, o en un disolvente orgánico volátil y luego mezclarse con el portador. Se apreciará que las proporciones de compuesto en el concentrado son capaces de una amplia variación dado que la cantidad del compuesto en el pienso acabado puede ajustarse mezclando la proporción adecuada de premezcla con el pienso para obtener un nivel de compuesto deseado.

Los concentrados de alta potencia pueden mezclarse por el fabricante de piensos con un portador proteico tal como harina de aceite de soja y otras comidas, como se describe anteriormente, para producir suplementos concentrados, que son adecuados para la alimentación directa a los animales. En tales casos, los animales se les permite consumir la dieta habitual. Alternativamente, tales suplementos concentrados pueden añadirse directamente al alimento para producir un alimento terminado, nutricionalmente equilibrado, que contiene un nivel eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan exhaustivamente por procedimientos estándar, tal como en una mezcladora de carcasa gemela, para asegurar la homogeneidad.

Si el suplemento se usa como producto para aplicar por encima del alimento, también ayuda a asegurar la uniformidad de la distribución del compuesto a través de la parte superior del producto aplicado.

El agua potable y alimento eficaz para aumentar la deposición de carne magra y mejorar la relación de carne magra a grasa se preparan generalmente mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de alimento animal para proporcionar de aproximadamente 10.sub.-3 a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el alimento o agua.

El alimento medicado para cerdos, vacas, ovejas y cabras preferido contiene generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento, siendo normalmente la cantidad óptima para estos animales de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de alimento.

Los alimentos de aves de corral y animales domésticos preferidos normalmente contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento.

Para la administración parenteral en animales, los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden prepararse en forma de una pasta o un pellet y administrarse como un implante, normalmente bajo la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se busca aumentar la deposición de carne magra y la mejora en la relación de carne magra a grasa.

Pueden prepararse formulaciones de pasta mediante la dispersión del fármaco en un aceite aceptable para uso farmacéutico tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares.

Pueden prepararse pellets que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como carbowax, cera de carnauba, y similares, y un lubricante, tal como estearato

de magnesio o calcio, puede añadirse para mejorar el procedimiento de peletización.

Por supuesto se reconoce que más de un pellet se puede administrar a un animal para lograr el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento en la deposición de carne magra y la mejora en la relación deseada de carne magra a grasa. Por otra parte, también pueden realizarse implantes periódicamente durante el período de tratamiento animal para mantener el nivel de fármaco adecuado en el cuerpo del animal.

La presente invención tiene varias características veterinarias ventajosas. Para el dueño de la mascota o el veterinario que desee aumentar la delgadez y/o reducir la grasa no deseada de los animales de compañía, la presente invención proporciona los medios por los cuales esto se puede lograr. Para los criadores de aves de corral, ganado vacuno y cerdos, el uso del procedimiento de la presente invención produce los animales más magros que generan precios de venta más altos en la industria de la carne.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England) y Tyger Scientific (Princeton, NJ). Se han empleado ciertas abreviaturas y acrónimos comunes que pueden incluir: AcOH (ácido acético), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0] undec-7-eno), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), DCM (diclorometano), DEA (dietilamina), DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (*N,N'*-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), EDCI (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida), Et_2O (éter de dietilo), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), IPA (alcohol isopropílico), KHMDS (hexametildisilazano de potasio), MeOH (metanol), MTBE (éter de terc-butil metilo), $NaBH(OAc)_3$ (triacetoxiborohidruro de sodio), NaHMDS (hexametildisilazano de sodio), NMP (*N*-metilpirrolidona), SEM ([2-(trimetilsilil)etoxi]metilo), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano) y T_3P (anhídrido de ácido propano fosfónico).

Las reacciones se realizaron en aire o, cuando se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o humedad, en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Cuando fue adecuado, los aparatos de reacción se secaron bajo vacío dinámico usando una pistola de calor, y se emplearon disolventes anhidros (productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin o productos DriSolv™ de EMD Chemicals, Gibbstown, N.J.). Disolventes y reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional. Cuando se indica, las reacciones se calentaron mediante radiación por microondas usando microondas Biotage Initiator o Personal Chemistry Emrys Optimizer. El progreso de la reacción se monitorizó usando análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y/o cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (GCMS). Se realizó TLC sobre placas de gel de sílice pre-revestidas con un indicador de fluorescencia (longitud de onda de excitación 254 nm) y se visualizó bajo luz UV y/o con I_2, $KMnO_4$, $CoCl_2$, ácido fosfomolíbdico, y/o manchas de molibdato de amonio y cerio. Se obtuvieron datos de LCMS en un instrumento Agilent 1100 Series con un muestreador automático Leap Technologies, columnas Gemini C18, gradientes de MeCN/agua, y TFA, ácido fórmico, o modificadores de hidróxido de amonio. El eluyente de la columna se analizó usando barrido de espectrómetro de masas Waters ZQ en modos de iones positivos y negativos de 100 a 1200 Da. También se usaron otros instrumentos similares. Se adquirieron datos de HPLC en un instrumento Agilent 1100 Series usando columnas Gemini o XBridge C18, gradientes de MeCN/agua, y TFA o modificadores de hidróxido de amonio. Se obtuvieron datos de GCMS usando un horno Hewlett Packard 6890 con un inyector HP 6890, columna HP-1 (12 x 0,2 mm x 0,33 µm), y gas portador de helio. La muestra se analizó en un barrido detector selectivo de masa HP 5973 50-550 Da usando ionización de electrones. Se realizaron purificaciones por cromatografía líquida de rendimiento medio (MPLC) usando instrumentos Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1, o Biotage Isolera One y cartuchos de sílice Isco Redisep o Biotage Snap pre-empacados. Se realizaron purificaciones quirales por cromatografía quiral de fluido supercrítico (SFC) usando instrumentos Berger o Thar; columnas ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD, u-OJ; y mezclas de CO_2 con MeOH, EtOH, iPrOH, o MeCN, solo o modificado usando TFA o $iPrNH_2$. Se usó detección UV para desencadenar la recolección de fracciones.

Se informan datos de espectrometría de masas de los análisis de LCMS. Se realizó espectrometría de masas (MS) por medio de ionización química a presión atmosférica (APCI), ionización por electrospray (ESI), ionización por impacto de electrones (EI) o fuentes de ionización por dispersión de electrones (ES). Los desplazamientos químicos de espectroscopía magnética nuclear de protones (^1H RMN) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en espectrómetros Varian 300, 400, 500, o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales de disolventes deuterados. Las formas de los picos se describen como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto; m, multiplete; br s, singlete ancho; app, aparente. Se adquirieron datos analíticos SFC en un instrumento analítico Berger como se describe anteriormente. Se adquirieron datos de rotación óptica en un polarímetro PerkinElmer modelo 343 usando una célula de 1 dm. Se realizó cromatografía en gel de sílice usando principalmente sistemas de

presión media Biotage o ISCO que usan columnas pre-empacadas por varios proveedores comerciales, incluyendo Biotage e ISCO. Los microanálisis se realizaron por Quantitative Technologies Inc. y estaban dentro de 0,4% de los valores calculados.

A menos que se indique lo contrario, se llevaron a cabo reacciones químicas a temperatura ambiente (aproximadamente 23 grados Celsius).

Los compuestos y productos intermedios descritos a continuación se nombraron usando la convención de nomenclatura proporcionada con ChemBioDraw Ultra, versión 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). La convención de nomenclatura proporcionada con ChemBioDraw Ultra, versión 12.0 es bien conocida por aquellos con experiencia en la técnica y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con ChemBioDraw Ultra, versión 12.0 concuerda generalmente con las recomendaciones de IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre nomenclatura de Química Orgánica y las normas de Índice CAS. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron comercialmente sin purificaciones adicionales o se prepararon usando procedimientos conocidos en la literatura.

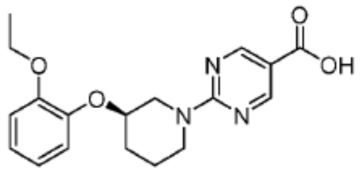
Los términos "concentrado", "evaporado", y "concentrado in vacuo" se refieren a la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño menor que 60°C. La abreviatura "min" y "h" significa "minutos" y "horas", respectivamente. El término "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "temperatura ambiente o temperatura ambiental" significa una temperatura de entre 18 a 25°C, "GCMS" se refiere a cromatografía gaseosa-espectrometría de masas, "LCMS" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masas, "UPLC" se refiere a cromatografía líquida de ultra rendimiento y "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta presión, "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico.

La hidrogenación se puede realizar en un Parr Shaker bajo gas de hidrógeno a presión, o en un aparato de hidrogenación de flujo Thales-nano H-Cube a hidrógeno total y un caudal de flujo entre 1-2 ml/min la temperatura especificada.

Los tiempos de retención de HPLC, UPLC, LCMS, GCMS, y SFC se midieron usando los procedimientos indicados en los procedimientos.

Preparación de Intermedios y Ejemplos

Intermedio 1. Ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Etapa 1. (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-etoxifenol (13,72 g, 99 mmol), (*S*)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (20 g, 99 mmol), y trifenilfosfina (29 g, 111 mmol) en tolueno (150 ml) a 20-25°C se añadió una solución de DIAD (20 ml, 104 mmol) en tolueno (50 ml) durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter de dietilo (300 ml). El filtrado se lavó con NaOH 3 N (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo bruto se purificó a través de cromatografía en columna para proporcionar (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (14,6 g, 45%). MS (ES+) 222,2 (M-100+H).

Etapa 2. (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina

A una solución de (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (73 g, 227 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a 20-25°C se añadió ácido trifluoroacético (150 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20-25°C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en H2O (200 ml) y se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces con 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina (45 g, 89%). MS (ES+) 222,2 (M+H).

Etapa 3. (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

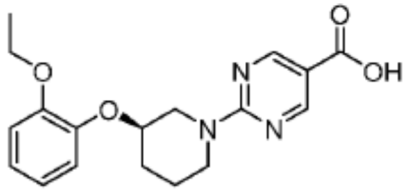
A una solución de (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina (45 g, 204 mmol) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (41,7 g,

224 mmol) en DMSO (300 ml) se añadió Et_3N (40 ml, 305 mmol) a 20-25°C. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, después se enfrió a 20-25°C, se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces con 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (71,5 g). MS (ES+) 372,3 (M+H).

Etapa 4. Ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

A una solución de (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (71,5 g, 193 mmol) en THF / H2O (1:1, 2 L) se añadido $LiOH.H_2O$ (24,2 g, 578 mmol) a 20-25°C. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 24 horas. La mezcla se concentró, y la fase acuosa se lavó con éter de dietilo (2 veces con 500 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1N (-400 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (52 g, 78%). MS (ES+) 344,18 (M+H).

Intermedio 1, Procedimiento Alternativo. Ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Etapa 1. 3-(2-etoxifenoxi)piridina

Se añadieron 3-bromopiridina (224 g, 1,42 mol) y 2-etoxifenol (275 g, 1,99 mol) a un recipiente reactor enchaquetado que contiene tolueno (2,2 L) a 20°C, y la mezcla resultante se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadieron secuencialmente 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (118 g, 0,640 mol), cloruro de cobre (I) (71,8 g, 0,71 mol), y carbonato de cesio (749 g, 2,27 mol), y la temperatura de la chaqueta se elevó a 119°C. La mezcla se volvió espesa, y la agitación se reanudó a medida que aumentaba la temperatura. Después de 20 horas, la mezcla se enfrió a 30°C. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (0,75 L) y con solución acuosa al 15% de hidróxido de amonio (0,70 L), y luego se extrajo con solución acuosa 3M de ácido clorhídrico (1,18 L, 3,55 mol). Después, se añadieron secuencialmente acetato de etilo (1,8 L) y solución acuosa de hidróxido de amonio al 15% (0,500 L, 3,60 mol) a la fase acuosa ácida. La capa acuosa azul se separó, y la capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con solución acuosa al 15% de hidróxido de amonio (0,50 L) y con una solución 2:1 de salmuera:agua (0,30 L). La capa orgánica y carbón activado Darco G60 (60 g) se agitaron a 45°C durante 1 hora, y luego se filtraron a través de una almohadilla de Celite, con enjuague con acetato de etilo (0,35 L). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se volvió a concentrar a partir de metanol (0,30 L) para dar 3-(2-etoxifenoxi)piridina (233 g) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,99 (t, 1H), 4,01 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).

Etapa 2. Clorhidrato de 3-(2-etoxifenoxi)piperidina

Se añadió lentamente solución de ácido clorhídrico acuoso 12,2 M (80,0 ml, 0,976 mol) a una mezcla de 3-(2-etoxifenoxi)piridina (210 g, 0,976 mol), rodio (5% sobre alúmina, 21 g, 0,010 mol), y metanol (2,1 L) en un reactor Parr. El reactor se lavó con chorro secuencialmente con nitrógeno e hidrógeno (4 veces cada uno), y luego se calentó a 50°C y se presurizó a 50 psi con hidrógeno. Después de 9 horas, el reactor se enfrió a 25°C y se lavó con chorro con nitrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, con enjuague con metanol. La solución de metanol resultante se destiló a un volumen bajo a presión reducida a 50-55°C; se añadió acetato de etilo (2,3 L) y la destilación se continuó a presión ambiente y a volumen constante con la adición de más acetato de etilo (1,5 L). La destilación se detuvo cuando la solución se volvió turbia. La mezcla se enfrió a 20°C y los cristales resultantes se recolectaron por filtración, con enjuague con acetato de etilo (0,70 L), para dar después del secado clorhidrato de 3-(2-etoxifenoxi)piperidina (201 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (br s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (q , 2H), 3,27 (dd ap, 1H), 3,05 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (t, 3H). MS (ES+) 222,1 (M+H).

Etapa 3. D-tartrato de (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina

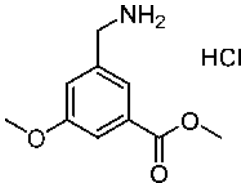
Una suspensión de clorhidrato de 3-(2-etoxifenoxi)piperidina (200 g, 0,776 mol) y ácido D-tartárico (118 g, 776 mol) en acetona (3,0 L) se calentó a 56°C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. Los cristales se recolectaron por filtración, con enjuague con acetona (1 L), y después se secaron para dar D-tartrato de (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina (145 g). El análisis por HPLC quiral indicó una relación enantiomérica de 99,5:0,5 (Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm, 210 nM, 0,2% de isopropilamina-isopropanol, 0,7 ml/min; tiempos de retención 5,76 min (enantiómero principal), 6,20 min

(enantiómero menor). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (br s, 1,5H), 9,34 (br s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,09 (br s, 1,5H), 4,44 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Etapa 4. Ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

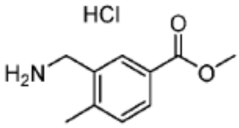
Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (2,91 kg, 22,5 mol) a una mezcla de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1,20 kg, 6,43 mol) y D-tartrato de (*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidina (2,63 kg, 7,07 mol) en tetrahidrofurano (12,0 L) a 55°C, a una velocidad para mantener una temperatura de 50-60°C. La mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora, después se enfrió a 30°C. Después, la mezcla se repartió entre agua (8,4 L) y 2-metiltetrahidrofurano (16,8 L). La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso 2 M (6,8 L), y luego se concentró por destilación a presión reducida. Se añadieron al residuo tetrahidrofurano (12,0 L) y metanol (6,0 L), y después se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8M a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 55°C. La mezcla se mantuvo a 50-55°C durante 1 hora, después se enfrió a 30°C, y se repartió entre acetato de etilo (18,0 L) y solución acuosa de ácido clorhídrico 3M (8,86 L). La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso 2 M (6,8 L), y después se destiló hasta un volumen bajo. Se añadió acetato de etilo (22 L) y la solución resultante se destiló a presión ambiente y a volumen constante con la adición de más acetato de etilo (25 L). La mezcla se enfrió y se mantuvo a 57°C durante 2 horas cuando se inició la cristalización. Se añadió n-heptano (8,83 L) mientras se mantuvo la temperatura a 55-60°C. Después de 30 min, la suspensión se enfrió a 20-25°C y se mantuvo a esa temperatura durante 11 horas. Los cristales se recolectaron por filtración, con enjuague con acetato de etilo: *n*-heptano (8,0 L) 2:1, para dar después del secado ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin1-il)pirimidin-5-carboxílico (1,69 kg). MS (ES+) 344,3 (M+H). Los licores madre se concentraron y el residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo (4,2 L), con la adición de *n*-heptano (2,1 L) después del inicio de la cristalización, para dar después de la filtración y secado una porción adicional de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (0,370 kg).

Intermedio 2. Clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metoxibenzoato de metilo



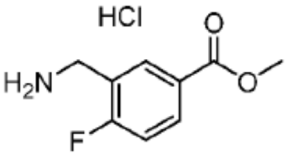
A una solución de 3-ciano-5-metoxibenzoato de metilo (280 mg, 1,46 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió Pd/C 10% (150 mg). La mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de H_2 durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite en atmósfera de N_2 y se añadió el filtrado a una solución etérea de HCl (6 ml). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para obtener clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metoxibenzoato de metilo (120 mg).

Intermedio 2A. 3-(aminometil)-4-metilbenzoato de metilo



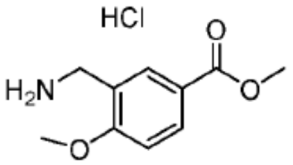
Se preparó clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metilbenzoato de metilo a partir de 3-ciano-4-metilbenzoato de metilo de una manera análoga al intermedio 2.

Intermedio 2B. Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-fluorobenzoato de metilo



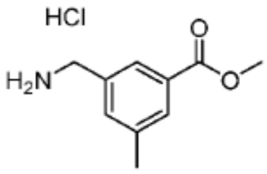
Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-fluorobenzoato de metilo se preparó a partir de 3-ciano-4-fluorobenzoato de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 2C. Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxibenzoato de metilo



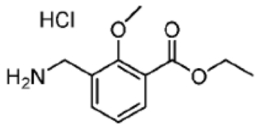
Se preparó clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxibenzoato a partir de 3-ciano-4-metoxibenzoato de metilo de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 2D. Clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metilbenzoato de metilo



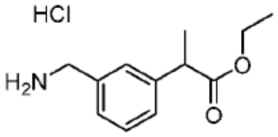
Se preparó clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metilbenzoato de metilo a partir de 3-ciano-5-metilbenzoato de metilo de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 2E. Clorhidrato de 3-(aminometil)-2-metoxibenzoato de etilo



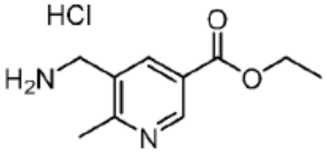
Se preparó clorhidrato de 3-(aminometil)-2-metoxibenzoato de etilo a partir de 3-ciano-2-metoxibenzoato de etilo de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 2F. Clorhidrato de 2-(3-(aminometil)fenil)propanoato de metilo



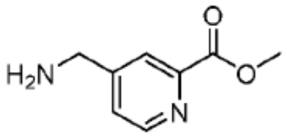
Se preparó clorhidrato de 2-(3-(aminometil)fenil)propanoato de etilo a partir de 2-(3-cianofenil)propanoato de etilo de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 2G. Clorhidrato de 5-(aminometil)-6-metilnicotinato de etilo



Se preparó 5-(aminometil)-6-metilnicotinato de etilo a partir de 5-ciano-6-metilnicotinato de etilo de una manera análoga al Intermedio 2.

Intermedio 3. 4-(aminometil)picolinato de metilo



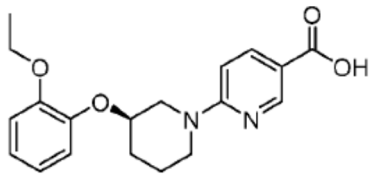
Etapa 1. 4-(azidometil)picolinato de metilo

A una solución de 4-(bromometil)picolinato de metilo (350 mg, 1,52 mmol) en metanol (5 ml) se añadió una solución de azida de sodio (198 mg, 3,04 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 4-(azidometil)picolinato de metilo (280 mg).

Etapa 2. 4-(aminometil)picolinato de metilo

A una solución de 4-(azidometil)picolinato de metilo (280 mg, 1,36 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd/C 10% (50 mg). La mezcla se agitó bajo 35 psi de H_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-(aminometil)picolinato de metilo (150 mg).

Intermedio 4: Ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotínico



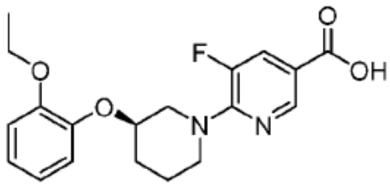
Etapa 1. (R^2)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinato de etilo

Se añadió trietilamina (8,1 ml, 80 mmol) a una solución agitada de (*R*)-3-(2-etoxi-fenoxi)-piperidina (10 g, 39 mmol) y 6-cloronicotinato de etilo (7,2 ml, 39 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (13% de acetato de etilo-hexanos) para dar (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinato de etilo (8,8 g). MS (ES+) 371,0 (M+H).

Etapa 2. Ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotínico

Se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (27,1 ml, 27,0 mmol) a una solución agitada de (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinato de etilo (2,5 g, 6,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Después se diluyó la mezcla con agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material sólido bruto se purificó mediante lavado con éter y hexano para dar ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotínico (2,3 g) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,23 (t, 3H). MS (ES+) 343,2 (M+H).

Intermedio 5. Ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotínico



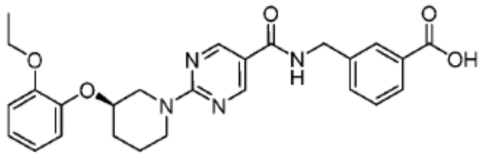
Etapa 1. (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinato de metilo

Se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,3 mmol) a una solución agitada de (*R*)-3-(2-etoxi-fenoxi)-piperidina (0,41 g, 1,6 mmol) y 6-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (0,30 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (30% de acetato de etilo-hexanos) para dar (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinato de metilo (0,40 g). MS (ES+) 375,2 (M+H).

Etapa 2. Ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotínico

Se añadió hidrato de hidróxido de litio (62 mg, 2,6 mmol) a una solución de (R)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinato de metilo (0,65 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8 ml), y la solución resultante se agitó a 20-25°C durante 18 h. Después la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotínico como un sólido blanco (0,50 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,87 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,68 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,22 (t, 3H). MS (ES+) 361,2 (M+H).

Ejemplo 1. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico



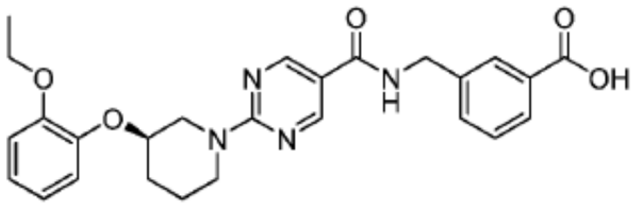
Etapa 1. 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoato de (*R*)-metilo

A un matraz de 3 bocas de 500 ml se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)benzoato de metilo (12,9 g, 64,1 mmol), seguido de DMSO (26 ml). La solución se enfrió a 15°C. Se añadió *N*-metil morfolina (27 ml, 240 mmol) seguido por EDCI (13 g, 68 mmol) y HOBT (4,09 g, 30 mmol), manteniendo la temperatura a 15°C. Se añadió gota a gota una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (20,94 g, 60,98 mmol) en THF (100 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 20-25°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y pentano-acetato de etilo (1:2, 300 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 veces con 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (200 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 veces con 100 ml), y salmuera (2 veces con 25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoato de (*R*)-metilo (22,3 g). MS (ES+) 491,3 (M+H).

Etapa 2. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico

Una solución de 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoato de (*R*)-metilo (21,3 g, 43,5 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 5°C. Se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1,9 M (50 ml, 96 mmol) a través de un embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de 14°C, seguido de un enjuague con agua de 30 ml del embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 20-25°C y se agitó a esa temperatura durante 72 horas. La mezcla se concentró para eliminar el THF y después se enfrió a 8°C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 N, 80 ml), y comenzó a formarse un precipitado. Se añadió acetato de etilo (200 ml) para disolver los sólidos, y se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 veces con 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 veces con 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El sólido bruto (20,4 g) se suspendió en etanol (250 ml) y se calentó a 75°C, dando como resultado una solución amarilla. Se añadió agua (250 ml) lentamente, formando un precipitado, y la mezcla se calentó a 90°C para disolver los sólidos. Después la solución se enfrió a 30°C y se mantuvo a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla se enfrió adicionalmente a -1,5°C durante 3 horas. Los cristales resultantes se recolectaron por filtración, se enjuagaron con agua (50 ml) y después se secaron para dar ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico (19,2 g). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,92 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,29 (t, 3H). SFC quiral: Chiralcel OJ-H, 4,6 mm x 25 cm, CO_2:metanol 70:30, 0,2% de isopropilamina, 2,5 ml/min, 210/254 nM; tiempo de retención (*R*)-enantiómero (Ejemplo 1) 4,13 min, (*S*)-enantiómero 2,35 min. MS (ES+) 477,3 (M+H).

Ejemplo 1, Procedimiento alternativo. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico



Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (2,32 kg, 17,9 mol) a través de un embudo de goteo a una mezcla de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (2,05 kg, 5,98 mol) y tetrahidrofurano (19,5 L) a 20-25°C. Después se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,94 kg, 5,8 mol) en porciones, enjuagando con tetrahidrofurano (1,03 L), y la mezcla se calentó a 43-48°C para disolver los sólidos. Se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)benzoato de metilo (1,39 kg, 6,88 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 58-62°C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 horas, antes de enfriarse a 20°C. La mezcla de producto se repartió entre solución acuosa de ácido clorhídrico 3M (8,6 L) y 2-metiltetrahidrofurano (30,8 L). La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (8,6 L), solución acuosa al 15% de hidróxido de amonio (2 veces con 15 L), y solución acuosa de cloruro de sodio 2 M (18 L), y después se concentró a un volumen bajo presión reducida. Se añadieron metanol (10,27 L) y tetrahidrofurano (20,54 L) al residuo y la solución resultante se enfrió a 5-10°C. Se añadió una solución de hidróxido de potasio acuoso 1,5 M (15,9 L, 23,9 mol) a una velocidad manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, y luego la temperatura se mantuvo a 15-20°C durante 3 horas. La mezcla de productos se repartió entre solución acuosa de ácido clorhídrico 3M (8,0 L) y acetato de etilo (30,81 L). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio 2 M (18 L), y después se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 6 L. Se añadió acetato de etilo (16,43 L), y la solución se destiló a presión ambiente y a volumen constante con la adición acetato de etilo adicional (27 L) hasta que la temperatura del recipiente de destilación fue estable a aproximadamente 78°C. La mezcla resultante se enfrió a 20-25°C y se mantuvo a esa temperatura durante 16 horas. Los cristales se recolectaron por filtración, con enjuague con acetato de etilo (6,16 L), y después se secaron para dar ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico (2,27 kg). ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 8,93 (t, 1H), 8,76 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,18 (t, 3H). Punto de fusión 151-152 °C, Análisis elemental para $C_{26}H_{28}N_4O_5$: C calculado, 65,53; H, 5,92; N, 11,76; C hallado, 65,41; H, 5,58; N, 11,83.

Análisis de difracción de rayos X en polvo:

Los patrones de difracción de rayos X en polvo del compuesto del ejemplo 1 se llevaron a cabo en un difractómetro Endeavor Bruker AXS D4 usando radiación de cobre (longitud de onda: 1,54056Å). La tensión y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. La rendija de divergencia se ajustó en 0,6 mm, mientras que la óptica secundaria usó rendijas variables. Se detectó radiación difractada mediante un detector PSD-Lynx Eye. Se recolectaron datos en el goniómetro Theta-2Theta en la longitud de onda de Cu de 3,0 a 50,0 grados 2Theta usando un tamaño de etapa de 0,009 grados y un tiempo de etapa de 12,0 segundos. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte personalizado y se rotaron durante la recolección. Se recolectaron datos usando el software Bruker DIFFRAC Plus (versión 2.0) y el análisis se realizó por software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de alcanzar su punto de búsqueda máximo. Generalmente, se usaron un valor umbral de 1 y un valor de Ancho de 0,3 para hacer asignaciones de picos preliminares. La salida de las tareas automatizadas se comprobó visualmente para asegurar la validez y, de ser necesario, se realizaron ajustes manualmente.

Para realizar una medición de difracción de rayos X en un instrumento de Bragg-Brentano como el sistema Bruker usado para las mediciones informadas en la presente memoria, la muestra se coloca normalmente en un soporte que tiene una cavidad. El polvo de la muestra se comprime por un portaobjetos de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y altura adecuada de la muestra. Después el soporte de muestra se coloca en el instrumento. El haz incidente de rayos X se dirige a la muestra, al principio con un pequeño ángulo con respecto al plano del soporte, y luego se traslada a través de un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano del soporte. Resultan diferencias de medición asociadas con tal análisis en polvo de rayos X de una variedad de factores incluyendo: (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) errores del instrumento (por ejemplo, errores de muestra plana), (c) errores de calibración, (d) errores de operador (incluidos los errores presentes al determinar las localizaciones de pico), y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, orientación preferida y errores de transparencia). Los errores de calibración y errores de altura de la muestra a menudo resultan en un cambio de todos los picos en la misma dirección. Las pequeñas diferencias en la altura de la muestra cuando se usa un soporte plano darán lugar a grandes desplazamientos en las posiciones de los picos de XRPD. Un estudio sistemático mostró que, usando un Shimadzu XRD-6000 en la configuración típica Bragg-Brentano, una diferencia de altura de la muestra de 1 mm conduce a desplazamientos de pico tan grandes como 1 ° 2θ (Chen et al.; J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26,63). Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del Difractograma de rayos X y pueden eliminarse mediante la compensación para el desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de pico) o recalibramiento del instrumento. Como se ha mencionado anteriormente, es posible rectificar las mediciones de las diferentes máquinas mediante la aplicación de un factor de corrección sistemática para llevar las posiciones de los picos a un acuerdo. En general, este factor de corrección hará que las posiciones de los picos medidos de Bruker concuerden con las posiciones de los picos esperadas y puede estar en el intervalo de 0 a 0,2 ° 2θ.

Los valores de difracción de rayos X en polvo son generalmente exactos dentro de ± 0,2 grados 2-theta, debido a ligeras variaciones de las condiciones del instrumento y de prueba.

Tabla 1. Patrón de difracción de rayos X en polvo: Lista de picos para la Forma Cristalina del Ejemplo 1.

Ángulo (2-Theta °)	Intensidad Relativa* (≥10%)
6,9	43
9,7	10
10,3	59
11,0	50
13,0	17
14,9	15
15,1	29
15,3	17
17,1	20
17,3	14
18,2	24
18,5	10
19,1	100
20,2	10
20,7	56
21,8	13
22,0	25
22,8	19
23,2	16
23,5	13
23,8	21
24,1	31
25,4	10
25,7	34
25,9	44
26,7	17
27,2	12
27,6	11
30,5	12
31,6	18
* Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología de los cristales.	

Análisis de cristal único de rayos X.

Se obtuvo cristal único para el análisis de cristalografía de rayos X de ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico (Ejemplo 1) siguiendo el procedimiento: Una solución de ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico en etanol (0,14 M) a una temperatura interna de 68°C se trató con agua para alcanzar una concentración final de 0,074 M. La solución se sembró con ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico cristalino y luego se enfrió lentamente a

20-25°C para aislar un cristal único adecuado para difracción de rayos X.

Se realizó recolección de datos de cristal único en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en 3 barridos omega y ángulo bajo y tres en ángulo alto; cada uno con etapa de 0,5. Además, se recolectaron 2 barridos phi para mejorar la calidad de la corrección de la absorción.

La estructura se resolvió por procedimientos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P1. La estructura se refinó posteriormente por el procedimiento de cuadrados mínimos de matriz completa. Se encontraron todos los átomos que no son hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico. La estructura exhibe centro de pseudo inversión. Los átomos de hidrógeno situados en el nitrógeno y el oxígeno se encontraron a partir del mapa diferencia de Fourier y se refinaron con distancias contenidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. Una molécula de agua no estequiométrica se encontró en la retícula.

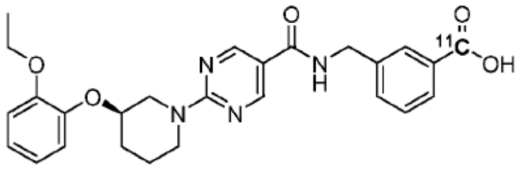
Se realizó un análisis de la estructura absoluta usando procedimientos de probabilidad (R.W.W. Hooft et al. J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96-1033) usando PLATON (A.L Spek, J. Appl. Cryst. (2003), 36, 7-13). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado correctamente. El R-índice final fue de 3,9%. Una diferencia Fourier final no reveló ninguna densidad de electrones faltante o fuera de lugar. El cristal pertinente, la recolección de datos y el refinamiento de ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico (Ejemplo 1) se resumen en la Tabla 2, y se presentan gráficamente en la Figura 2.

Tabla 2. Ejemplo 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para Fórmula empírica C26 H28 N4 05,13

Peso de la fórmula	478,52
Temperatura	273(2)K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema de cristal	Triclínico
Grupo espacial P1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9,1042 (12) Å α= 99,787 (8) °. b = 10,8807 (14) Å β= 100,427 (8) °. c = 13,4126 (18) Å γ= 104,796 (8) °.
Volumen	1230,3(3) Å 3
Z	2

Densidad (calculada) 1,292 Mg / m3

Ejemplo 1A: Ácido [^{11}C]-(R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(3-yodobencil)pirimidin-5-carboxamida

Una mezcla de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (2,00 g, 5,82 mmol), (3-yodofenil)metanamina (1,00 ml, 7,20 mmol), *N*-metil morfolina (2,00 ml, 18 mmol), EDCI (1,2 g, 5,9 mmol), y HOBT (455 mg, 2,91 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc 0-50% en heptanos) para dar (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(3-yodobencil)pirimidin-5-carboxamida (2,39 g, 74%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,98 (m, 2H) , 6,88 (m, 2H), 6,13 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 3H). MS (ES+) 559,2 (M+H).

Etapa 2. Ácido [^{11}C]-(*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico

Preparación antes del inicio de la síntesis

Una secuencia limpio usando tetrahidrofurano (THF) se ejecutó en el módulo de CO automatizado GE FXc Pro antes del inicio del haz. Antes del encendido del haz, se dirigió un barrido de helio diana a la trampa de CO_2 en la celda caliente 1 a través de la válvula microeléctrica (que permite la conmutación entre la suministro diana a la trampa de CO_2 o el módulo de CO) durante varios minutos, luego se cambió a través de la válvula microeléctrica al módulo de CO y el gas de helio se barrió a través de la unidad de pre-purificación (PPU) en el módulo de CO durante varios minutos colocando las válvulas Vx1 y Vx2 en la posición "activa". Después, la PPU se sometió a una preparación pre-producción que acondicionó y lavó con chorro el material de empaque en la PPU.

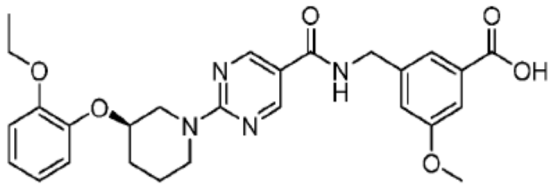
Producción de $[^{11}C]CO_2$

Se preparó $[^{11}C]CO_2$ sin portador añadido mediante irradiación de protones (30 min, haz de 60 µamp) de 9,5 ml de nitrógeno gaseoso diana $[^{14}N(p,\alpha)^{11}C]$. La diana se lavó con chorro con gas diana durante 10 minutos, después se presurizó a 300 psi y se vació tres veces antes del relleno. se realizaron dos pre-quemaduras de 5 min, 30 µamp, antes del haz real para la síntesis. El helio se dejó barrer a través de las líneas y atrapar en una trampa de Ascarita en una celda caliente separada una vez iniciado el haz (este se cambió a la celda caliente que contiene el módulo de CO después de 5 min, manteniendo así los conductos de suministro al módulo de CO a presión con helio antes de vaciar la diana).

Secuencia

El $Pd(PPh_3)_4$ (almacenado bajo nitrógeno en el refrigerador) se calentó a temperatura ambiente y se pesó (5,55 mg, 0,005 mmol) en un vial de 2 ml sellado con septo secado al horno en una caja de guantes de argón, después se purgó con nitrógeno. El precursor, (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(3-yodobencil)pirimidin-5-carboxamida, se pesó (5,08 mg, 0,009 mmol) en un vial secado al horno al aire libre. Diez minutos antes del fin del haz, se inició la secuencia de producción para el módulo de CO. Se disolvieron el $Pd(PPh_3)_4$ y el precursor en 200 µL de THF anhidro después de que los viales se purgaran con nitrógeno. La disolución precursora se añadió a la solución de Pd bajo una corriente de nitrógeno (usando la jeringa THF), y la solución cambió de un color amarillo a un color amarillo muy claro. Después de varios minutos, se añadió el hidróxido de tetra-*N*-propilamonio (50 µL de 1 M en agua, 0,05 mmol), el contenido del vial se agitó y la misma jeringa de polipropileno se usó para retirar la solución. Después, la jeringa de polipropileno se ajustó con un filtro de jeringa (filtro de jeringa Nalgene 4 mm, PTFE, 0,45 µm, cat# F2604-3) y los contenidos se filtraron en un vial de 2 ml sellado con septo separado que se estaba purgando con nitrógeno. Después la solución filtrada se retiró con una jeringa limpia de polipropileno de 1 ml y se cargó en el bucle del módulo de CO. Después del suministro de $[^{11}C]CO_2$ al módulo de CO, se inició la lista de tiempo para FXcPro. Después de la reacción, 5 minutos a 150°C, la mezcla bruta se transfirió al recipiente de reacción de FX FXc Pro (a través de una línea de ID PEEK de 0,01" de la posición 3 de V3 en el módulo de CO al puerto de jeringa de FXC Pro), y el THF se evaporó a 65°C *in vacuo*. El residuo se diluyó con 0,3 ml de dimetilformamida y 1,3 ml 50% de acetonitrilo/ácido fórmico 0,1%, se pasó a través del filtro de polipropileno en línea, y se purificó por cromatografía semi-prep (columna: Phenomenex Luna C-18(2) 10 x 250 mm, 5 µm, cat. # 00G-4252-N0k; Isocrática: acetonitrilo 55%: agua con ácido fórmico 0,1%, Flujo: 6,0 ml/min; UV: 254 nm) por llenado automatizado de un bucle de Rheodyne 2,0 ml, seguido de la inyección en la columna. Se recogió el pico correspondiente a ácido $[^{11}C]$-(*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico (t_R = 8,6 min) y se diluyó con 50 ml de agua, seguido por la captura en un 50 mg cartucho vac Waters C8 de 50 mg (WAT054965). El cartucho se lavó con 3,0 ml de agua, después se eluyó con etanol (0,5 ml) y solución salina (4,5 ml). El producto final se analizó mediante HPLC analítica. Tiempo de retención de HPLC = 8,0 min (fase móvil: acetonitrilo 50%: ácido fórmico 0,1%, Tiempo total de ejecución: 15 min; Flujo: 1,0 ml/min; columna: Phenomenex Luna C-18(2), 3 µm, 100 Å, 150 x 4,6 mm, cat. # 00F-4251-E0; Detector: UV 280 nm); tiempo de síntesis (del final del haz) = 34 min; actividad específica = 3965 mCi/mmol; Concentración = 16 mCi/mmol; Rendimiento (descomposición corregida con base en la cantidad de partida de ácido $[^{11}C]$-(*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico bruto en reactor FXC Pro) = 52%; Pureza radioquímica = 100%; Pureza química = 98,4%.

Ejemplo 2. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico



Etapa 1. (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoato de metilo

La preparación de (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoato de metilo sirve como un procedimiento representativo referido como **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)**.

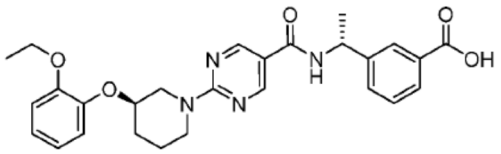
A una suspensión de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) y HATU (63 mg, 0,17 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,42 mmol) a 20-25°C. La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metoxibenzoato de metilo (33 mg, 0,14 mmol) a 20-25°C. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 veces con 10 ml), y se secó sobre $NaSO_4$. Los compuestos orgánicos se concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (65 mg, 87%).

Etapa 2. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico

La preparación de ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico sirve como un procedimiento representativo referido como **Procedimiento de Hidrólisis del Éster 1 (LiOH).**

A una solución de (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (60 mg, 0,11 mmol) en THF:H_2O (1:1, 5 ml) a 20-25°C se añadió LiOH.H_2O (15 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 veces con 5 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 N (5 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico (40 mg, 72%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,91 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 507,1 (M+H).

Ejemplo 3. Ácido 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico



Etapa 1. 3-((R)-1-(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo

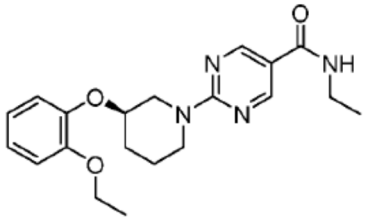
La preparación de 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo sirve como un procedimiento representativo referido **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI).**

A una solución agitada de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (797 mg, 2,32 mmol) en DMF seca (2,5 ml) a 0°C se añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (470 mg, 3,48 mmol), y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,666 mg, 3,48 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió (*R*)-3-(1-aminoetil)benzoato de metilo (500 mg, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 20-25°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó a través de cromatografía en columna para dar 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (890 mg, 76%). MS (ES+) 505,2 (M+H).

Etapa 2. Ácido 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico

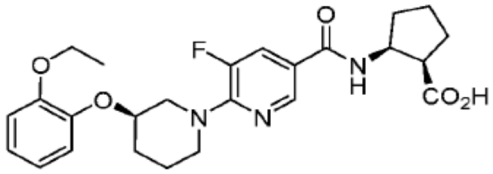
Se preparó ácido 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico a partir de 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo usando el **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,9 (br s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,70 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,18 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 491 (M+H).

Ejemplo 4. (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-etilpirimidin-5-carboxamida



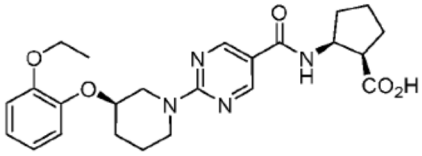
Se preparó (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-etilpirimidin-5-carboxamida a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y etilamina usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)**. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 8,29 (app t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,21 (app d, 1H), (3,85 m, 5H) , 3,25 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 1,12 (t, 3H). MS (ES+) 371,1 (M+H).

Ejemplo 5. Ácido (1*R*,2*S*)-2-(6-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico



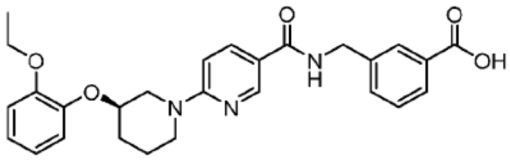
Se preparó ácido (1*R*,2*S*)-2-(6-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico a partir de ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotínico y (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentan-1-carboxilato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI)** y **Procedimiento de Hidrólisis del Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,3 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), MS (ES+) 472,0 (M+H).

Ejemplo 6. Ácido (1*R*,2*S*)-2-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico



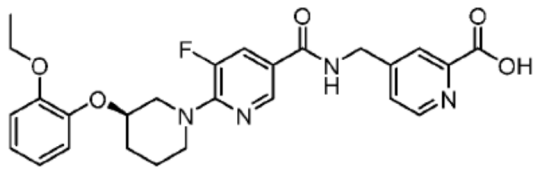
Se preparó ácido (1*R*,2*S*)-2-(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentan-1-carboxilato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,89 (m, 8H), 1,51 (m, 2H), 1,23 (t, 3H). MS (ES+) 455,3 (M+H).

Ejemplo 7. Ácido (*R*)-3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico



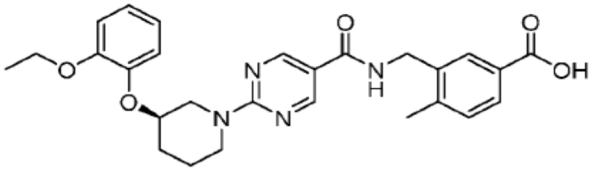
Se preparó ácido (*R*)-3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico a partir de ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotínico y 3-(aminometil)benzoato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Ester 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (app t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H) , 3,93 (m, 2H), 3,72 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,28 (t, 3H). MS (ES+) 476,3 (M+H).

Ejemplo 8. Ácido (R)-4-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)metil)picolínico



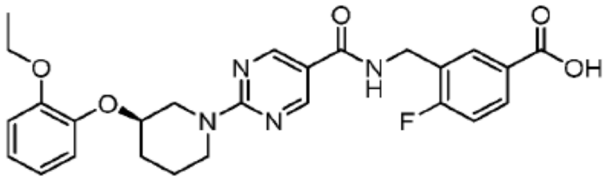
Se preparó ácido (*R*)-4-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)metil)picolínico a partir de ácido (*R*)-6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotínico y 4-(aminometil)picolinato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,78 (br s, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,40 (t, 3H). MS (ES+) 495,2 (M+H).

Ejemplo 9. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico



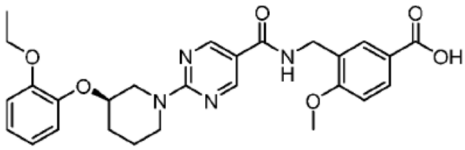
Se preparó ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metilbenzoato de metilo usando **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,43 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 491,2 (M+H).

Ejemplo 10. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluorobenzoico



Se preparó ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluoro-benzoico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-fluorobenzoato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,51 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,90 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 495,0 (M+H).

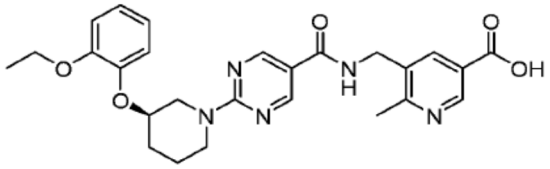
Ejemplo 11. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico



Se preparó ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxibenzoato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH).** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (s, 1H), 8,78 (app s, 3H), 7,89 (dd, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H),

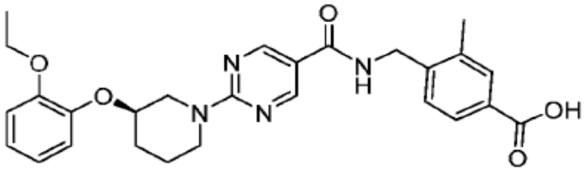
6,89 (m, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,91 (m, 8H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 507,1 (M+H).

Ejemplo 12. Ácido (*R*)-5-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-6-metilnicotínico



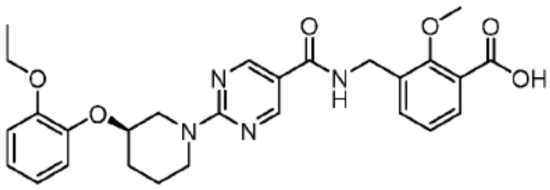
Se preparó ácido (*R*)-5-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-6-metilnicotínico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y 5-(aminometil)-6-metilnicotinato de etilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH).** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,17 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,45 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,58 (d, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (m, 5H), 2,79 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 492,2 (M+H).

Ejemplo 13. Ácido (*R*)-4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico



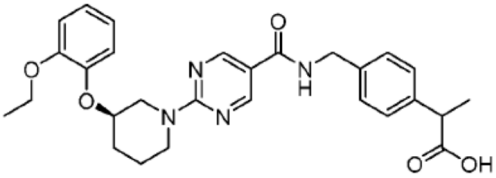
Se preparó ácido (*R*)-4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y 4-(aminometil)-3-metilbenzoato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH).** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 4,48 (d, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,18 (app dd, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 491 (M+H).

Ejemplo 14. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico



Se preparó ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 3-(aminometil)-2-metoxibenzoato de etilo usando el **Procedimiento de Amidación 1 (HATU)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH)**. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ12,6 (s, 1H), 8,78 (s, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,90 (m, 8H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, 3H). MS (ES+) 507,0 (M+H).

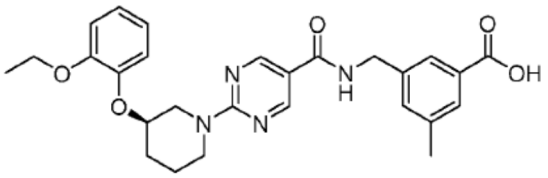
Ejemplo 15. Ácido 2-(4-((2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)fenil) propanoico



Se preparó ácido 2-(4-((2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)fenil)propanoico a partir

de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 2-(3-(aminometil)fenil) propanoato de etilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI)** y **Procedimiento de Hidrólisis de Éster 1 (LiOH).** Se aisló ácido 2-(4-((2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)fenil)propanoico mediante purificación por SFC quiral: Chiralcel-OJ-H, 5 µ, 1,0 x 25cm, MeOH/CO_2 (20/80), T = 35°C; tiempo de retención, diastereómero del Ejemplo 15 7,056 min, otro diastereómero 7,773 min. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 8,84 (app t, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,43 (d, 2H) , 4,31 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (q, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,22 (t, 3H). MS (ES+) 505,2 (M+H).

Ejemplo 16. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico



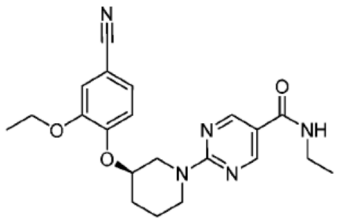
Etapa 1. (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoato de metilo

Se preparó (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoato de metilo a partir de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de 3-(aminometil)-5-metilbenzoato de metilo usando el **Procedimiento de Amidación 2 (EDCI).**

Etapa 2. Ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico

Se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) a una solución de (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoato de metilo (123 mg, 0,24 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 48 horas, y después los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. La fase acuosa restante se lavó con éter de dietilo (10 ml). Después, la fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl acuoso 1 N (1 ml), y luego se extrajo con EtOAc (2 veces con 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 veces con 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico (84,4 mg, 60%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (br s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (t, 3H). MS (ES+) 491,1 (M+H).

Ejemplo 17. (*R*)-2-(3-(4-ciano-2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-etilpirimidin-5-carboxamida



Etapa 1. 2-cloro-*N*-etilpirimidin-5-carboxamida

Una solución de etilamina (4,26 g, 0,0946 mol) y trietilamina (28,7 g, 0,284 mol) en diclorometano (75 ml), pre-enfriada de -15 a -10°C, se añadió gota a gota a una solución de cloruro de 2-cloropirimidin-5-carbonilo (16,64 g, 0,0946 mmol) en diclorometano seco (250 ml) a -15°C, después la reacción mezcla se agitó a -15°C durante 1 hora. La reacción se inactivó por la adición de una solución de ácido clorhídrico concentrado (32,3 ml) en agua (300 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 2-cloro-*N*-etilpirimidin-5-carboxamida (12,75 g, 72%).

Etapa 2. (*S*)-N-etil-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

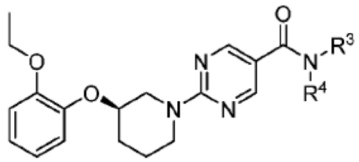
Se añadieron secuencialmente trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) y 2-cloro-N-etilpirimidin-5-carboxamida (830 mg, 4,47 mmol) a una solución de clorhidrato de (*S*)-piperidin-3-ol de (677 mg, 4,92 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 20-25°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 20-25°C y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar (*S*)-*N*-etil-2-(3-hidroxipiperidin-1-

il)pirimidin-5-carboxamida (827 mg, 73%).

Etapa 3. (*R*)-2-(3-(4-ciano-2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-etilpirimidin-5-carboxamida

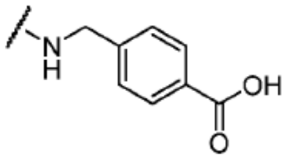
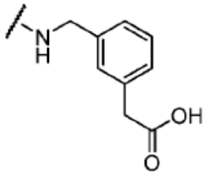
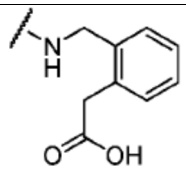
Una solución de trifenilfosfina (65 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml) y una solución de bis(2-metoxietil)(*E*)diaceno-1,2-dicarboxilato (56 mg, 0,24 mmol) en THF (1 ml) se añadieron secuencialmente a una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzonitrilo (26 mg, 0,16 mmol) y (*S*)-N-etil-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (40 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) a 20-25°C. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con éter (30 ml) y se lavó secuencialmente con solución acuosa de NaOH 1 N (1 ml) y salmuera (1 ml). La orgánica fase se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar un residuo bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*R*)-2-(3-(4-ciano-2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-etilpirimidin-5-carboxamida. HPLC: Waters XBridge dC18 4,6 x 50 mm, 5 µm, 95% de agua/5% de acetonitrilo lineal a 5% de agua/95% de acetonitrilo durante 4,0 min, 0,03% de modificador de NH_4OH, 2 ml/min; tiempo de retención 2,60 min. MS (ES+) 396,1 (M+H).

Ejemplos 18. Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon y analizaron mediante los procedimientos descritos a continuación.

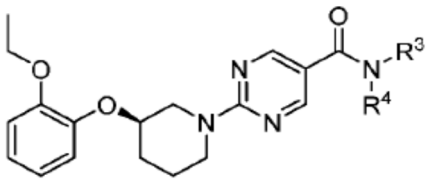


Una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico en DMF (0,3 M, 0,50 ml, 0,15 mmol), trietilamina (0,062 ml, 0,45 mmol) y una solución de HATU en DMF (0,3 M, 0,50 ml, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente a un vial que contiene el material de partida de éster de amino-metilo adecuado (0,15 mmol). El vial se agitó y se calentó a 60°C durante 16 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron metanol (1,0 ml) y solución de hidróxido de sodio acuosa 4,5 M (0,20 ml, 0,90 mmol). El vial se agitó y se calentó a 50°C durante 16 horas. Se añadió solución de ácido clorhídrico acuosa 1 M para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 7-8. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió DMSO al residuo resultante, y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos especificados.

Procedimiento analítico: Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm, 50°C, Fase móvil A 0,0375% de TFA en agua, eluyente B 0,01875% de TFA en acetonitrilo, gradiente: 0,00 min 10% de B, 0,50 min 10% de B, 4,00 min 100% de B, 0,8 ml/min, API-ES+

Ejemplo	Nombre del compuesto	$-NR^3R^4$	MS (ES+) (M+H)	Tiempo de retención (min)
18.1	Ácido (*R*)-4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico		477	2,951
18.2	Ácido (*R*)-2-(3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)fenil)acético		491	2,974
18.3	Ácido (*R*)-2-(2-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)fenil)acético		491	3,041

Ejemplos 19. Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon y analizaron mediante los procedimientos descritos a continuación.



Procedimiento de Amidación: Procedimiento de HATU

Una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico en DMF (0,2 M, 0,50 ml, 0,10 mmol), trietilamina (0,060 ml, 0,40 mmol) y una solución de HATU en DMF (0,2 M, 0,50 ml, 0,10 mmol) se añadieron secuencialmente a un vial que contiene la amina adecuada (0,10 mmol). El vial se agitó y se calentó a 50°C durante 16 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el producto especificado.

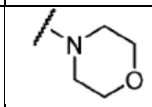
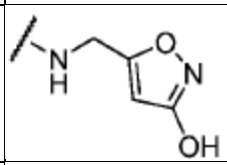
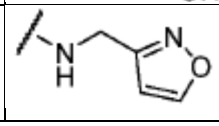
Procedimiento de Amidación: Procedimiento de DMC

Una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico en DMF (0,2 M, 0,50 ml, 0,10 mmol), trietilamina (0,060 ml, 0,40 mmol) y una solución de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC) en diclorometano (0,3 M, 0,50 ml, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente a un vial que contiene el material de partida de amina adecuado (0,10 mmol). El vial se agitó y se calentó a 30°C durante 16 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el producto especificado.

Procedimientos analíticos:

Procedimiento A: Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm, 50°C, fase móvil A 0,0375% de TFA en agua, eluyente B 0,01875% de TFA en acetonitrilo, gradiente: 0,00 min 1% de B, 0,60 min 5% de B, 4,00 min 100% de B, 0,8 ml/min, API-ES+.

Procedimiento B: Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm, 50°C, Fase móvil A 0,0375% de TFA en agua, eluyente B 0,01875% de TFA en acetonitrilo, gradiente: 0,00 min 10% de B, 0,50 min 10% de B, 4,00 min 100% de B, 0,8 ml/min, API-ES+.

Ejemplo	Nombre del compuesto	$-NR^3R^4$	Procedimiento de amidación	MS (ES+) (M+H)	Tiempo de retención (min) y Procedimiento analítico
19.1	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(morfolino)metanona		HATU	413	3,112 (Procedimien-to A)
19.2	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)pirimidin-5-carboxamida		HATU	440	2,998 (Procedimien-to A)
19.3	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida		HATU	424	3,136 (Procedimien-to A)

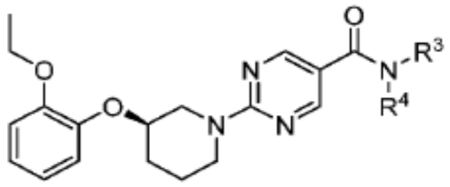
(continuación)

19.4	(*R*)-N-(ciclopropil metil)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	397	3,147 (Procedimien-to B)
19.5	(*R*)-N-(2-amino-2-iminoetil)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	399	2,656 (Procedimiento A)
19.6	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(1-metil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il)metanona		HATU	449	3,094 (Procedimiento A)
19.7	(*R*)-N-bencil-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	433	3,32 (Procedimiento B)
19.8	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(2-(metilsulfonil)etil)pirimidin-5-carboxamida		HATU	449	2,961 (Procedimiento A)
19.9	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona		HATU	413	3,163 (Procedimiento A)
19.10	(*R*)-*N*-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	438	2,847 (Procedimien-to A)
19.11	(*R*)-azetidin-1-il(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)metanona		HATU	383	3,158 (Procedimien-to A)
19.12	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(isoindolin-2-il)metanona		HATU	445	3,435 (Procedimien-to A)
19.13	2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-((*R*)-5-oxopirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	426	2,818 (Procedimien-to A)
19.14	((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5 -il)metanona		HATU	425	3,043 (Procedimien-to A)
19.15	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(oxazol-4-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida		HATU	424	3,03 (Procedimiento A)
19.16	2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-((*S*)-5-oxopirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	426	2,817 (Procedimiento A)

(continuación)

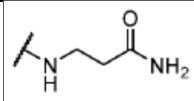
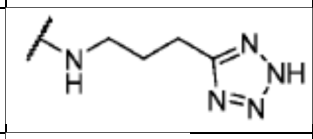
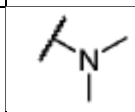
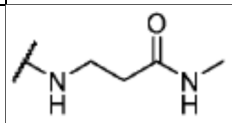
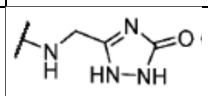
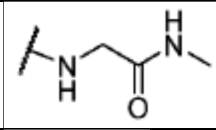
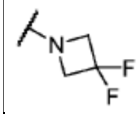
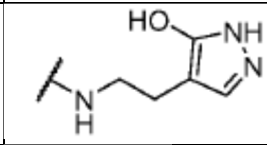
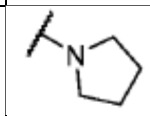
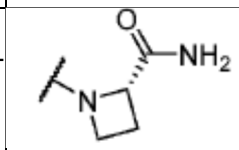
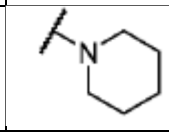
19.17	(*R*)-N-(4-amino-2-metil-4-oxobutan-2-il)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	442	2,997 (Procedimiento A)
19.18	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida		HATU	435	2,979 (Procedimiento A)
19.19	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(isoxazol-3-il)pirimidin-5-carboxamida		DMC	410	3,303 (Procedimiento A)
19.20	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(pirimidin-5-il)pirimidin-5-carboxamida		DMC	421	3.088 (Procedimiento A)
19.21	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	415	3,11 (Procedimiento A)
19.22	(*R*)-*N*-ciclobutil-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		HATU	397	3,174 (Procedimiento B)

Ejemplos 20. Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon y analizaron mediante los procedimientos descritos a continuación.

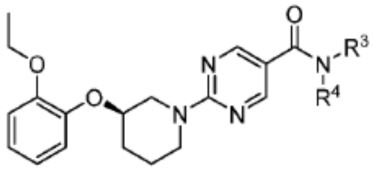


Una solución de HBTU en DMF (0,5 M, 0,125 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,375 mmol), y el material de partida de amina adecuado (0,125 mmol) se añadieron secuencialmente a un vial que contiene una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxipiridin-3-iloxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (0,125 mmol) en DMF (0,5 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (1 ml) y agua (1 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

[0273] Procedimiento analítico: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, 50°C, fase móvil A 10 mM de NH_4OAc en 95% de agua y 5% de acetonitrilo, Fase móvil B 10 mM de NH_4OAc en 5% de agua y 95% de acetonitrilo, Gradiente: 0,00 min 100% de A, 1,20 min 100% de B, 1,47 min 100% de B, 1,0 ml/min, API-ES+.

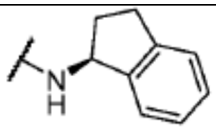
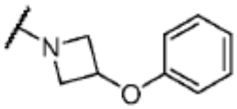
Ejemplo	Nombre del compuesto	$-NR^3R^4$	MS (ES+) (M+H)	Tiempo de retención (min)
20.1	(*R*)-*N*-(3-amino-3-oxopropil)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		414,2	0,771
20.2	(*R*)-*N*-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		453,2	0,679
20.3	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N,N-dimetilpirimidin-5-carboxamida		371,2	0,923
20.4	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(3-(metilamino)-3-oxopropil)pirimidin-5-carboxamida		428,2	0,795
20.5	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-((5-oxo-2,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)pirimidin-5-carboxamida		440,2	0,749
20.6	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)pirimidin-5-carboxamida		414,2	0,792
20.7	(*R*)-(3,3-difluoroazetidin-1-il)(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)metanona		419,1	1.013
20.8	(*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-N-(2-(5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)etil)pirimidin-5-carboxamida		453,2	0,779
20.9	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona		397,2	0,976
20.10	(*S*)-1-(2-((*R*)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)azetidin-2-carboxamida		426,2	0,808
20.11	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(piperidin-1-il)metanona		411,2	1,067

Ejemplos 21. Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon y analizaron mediante los procedimientos descritos a continuación.



Una solución de ácido (*R*)-2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico en DMF (0,2 M, 0,10 mmol), una solución de HATU en DMF (0,2 M, 0,15 mmol), y trietilamina (0,30 mmol) se añadieron secuencialmente a un vial que contiene una solución de la amina adecuada (0,10 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Procedimiento analítico: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm, 50°C, fase móvil A 10 mM de NH_4OAc en 95% de agua y 5% de acetonitrilo, fase móvil B 10 mM de NH_4OAc en 5% de agua y 95% de acetonitrilo, gradiente: 0,00 min 100% de A, 1,20 min 100% de B, 1,47 min 100% de B, 1,0 ml/min, API-ES+.

Ejemplo	Nombre del compuesto	$-NR^3R^4$	MS (ES+) (M+H)	Tiempo de retención (min)
21.1	*N*-((*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida		459,3	1.111
21.2	(*R*)-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)(3-fenoxiazetidin-1-il)metanona		475,3	1.112

Datos Farmacológicos

Los siguientes protocolos pueden, por supuesto, variarse por aquellos con experiencia en la técnica.

Generación de Constructo DGAT2 Humano (hDGAT2)

Un constructo para hDGAT2 se generó con una etiqueta FLAG del extremo N-terminal (un octapéptido con la secuencia de aminoácidos de AspTyrLysAspAspAspAspLys). Para el constructo hDGAT2 etiquetado con FLAG, el ADNc para hDGAT2 se sintetizó de manera personalizada en Genscript y se clonó en el vector pFastBac1 (Invitrogen) usando enzimas de restricción BamHI/XhoI para generar un constructo pFastBac1-FLAG-hDGAT2 etiquetado con FLAG en el extremo N-terminal (aminoácidos 1-388). El constructo se confirmó mediante secuenciación en ambas direcciones.

Expresión de DGAT2 y Preparación de la Fracción de Membrana DGAT2

Se generó baculovirus recombinante para hDGAT2 etiquetada con FLAG en células de insecto SF9 usando el sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para la expresión de hDGAT2, células SF9 (20 L) cultivadas en medio Sf900II se infectaron con baculovirus hDGAT2 a una multiplicidad de infección de 1 en una bolsa de onda de Wave Bioreactor System 20/50P (GE Healthcare). Después de 40 horas de la infección, las células se cosecharon por centrifugación a 5000 x g. Los pellets celulares se lavaron mediante resuspensión en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se recolectaron por centrifugación a 5000 x g. La pasta de células se congeló instantáneamente en N_2 líquido y se almacenó a -80°C hasta que se necesite. Todas las operaciones a continuación fueron a 4°C a menos que se indique lo contrario. Las células se resuspendieron en tampón de lisis (50 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 250 mM de sucrosa), incluyendo 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el cóctel inhibidor de proteasa completo (Roche Diagnostics) en una proporción de 3 ml de tampón por 1 g de pasta celular. Las células se lisaron mediante homogeneizador Dounce. Los restos celulares se eliminaron por centrifugación a 1000 x g durante 20 min, y el sobrenadante se centrifugó a 100000 x g durante 1 hora. El pellet resultante se enjuagó tres veces llenando tubos de ultracentrífuga hasta arriba con PBS enfriado en hielo antes de decantar. El pellet lavado se resuspendió con agitación suave durante 1 hora en tampón de lisis que contiene 8 mM de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS) a una relación de 1 ml de tampón por 1 g de pasta celular original y se centrifugó de nuevo a 100000 x g durante 1 hora. El sobrenadante resultante se dividió en alícuotas, se congeló instantáneamente en N_2 líquido y se almacenó a -80°C

hasta su uso.

Ensayo DGAT2 *In Vitro* y Determinación de los valores de IC_{50} para Inhibidores de DGAT2

Para la determinación de los valores de IC50, las reacciones se llevaron a cabo en placas Polyplates blancas (Perkin Elmer) de 384 pocillos en un volumen total de 20 µL. A 1 µL de compuestos disuelto en DMSO al 100% y manchado en la parte inferior de cada pocillo, se añadió 5 µL de 0,04% de albúmina de suero bovino (BSA) (libre de ácido graso, Sigma Aldrich) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla, se añadió 10 µL de la fracción de membrana hDGAT2 (0,01 mg/ml) diluida en 100 mM de Hepes-NaOH, pH 7,4, 20 mM de $MgCl_2$ que contiene 200 nM de fluorofosfonato de araquidonil metilo (Cayman Chemical; seco de la solución de stock de acetato de etilo bajo gas argón y disuelto en DMSO como 5 mM de stock). Después de que esta mezcla se preincubó a temperatura ambiente durante 2 horas, las reacciones de DGAT2 se iniciaron mediante la adición de 4 µL de sustratos que contienen 30 µM de [1-^{14}C] decanoil-CoA (sintetizado de manera personalizada por Perkin Elmer, 50 mCi/mmol) y 125 µM de 1,2-didecanoil-sn-glicerol (Avanti Polar Lipids) disuelto en 12,5% de acetona. Las mezclas de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 40 min y se detuvieron las reacciones mediante la adición de 5 µL de 1% de H_3PO_4. Después de la adición de 45 µL de MicroScint-E (Perkin-Elmer), las placas se sellaron con revestimientos Top Seal-A (Perkin-Elmer) y el reparto de fases de sustratos y productos se logró usando un agitador orbital de microplacas HT-91100 (Big Bear Automation, Santa Clara, CA). Las placas se centrifugaron a 2000 x g durante 1 min en una Centrífuga Allegra 6R (Beckman Coulter) y después se sellaron de nuevo con revestimientos frescos antes de la lectura en un Contador de Centelleos Microbeta Wallac Trilux 1450 (Perkin Elmer). La actividad DGAT2 se midió mediante la cuantificación del producto generado [^{14}C]tridecanoilglicerol en la fase orgánica superior.

La actividad de fondo obtenida usando 50 µM de ácido (1*R*,2*R*)-2-({3 '-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico (documento US 20040224997, Ejemplo 26) o (*R*)-1-(2-((S)-1-(4-Cloro1H-pirazol-1-il)etil)-3H-imidazo[4,5b]piridin-5-il)piperidin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona (documento WO 2013150416, Ejemplo 196-a) para la inhibición completa de DGAT2 se restó de todas las reacciones. Los inhibidores se probaron a once concentraciones diferentes para generar valores de IC_{50} para cada compuesto. Las once concentraciones de inhibidor empleadas típicamente incluyen 50, 15,8, 5, 1,58, 0,50, 0,16, 0,05, 0,016, 0,005, 0,0016, y 0,0005 µM. Los datos se trazaron como porcentaje de inhibición versus a la concentración de inhibidor y el ajuste a la ecuación, $y = 100/[1 + (x/IC_{50})z]$, en la que IC_{50} es la concentración de inhibidor a una inhibición del 50% y z es la pendiente Hill (la pendiente de la curva en su punto de inflexión).

La Tabla 3 a continuación proporciona los valores de IC_{50} de los Ejemplos para la inhibición de DGAT2 de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. Los resultados se presentan como valores de IC_{50} de la media geométrica.

Tabla 3. Valores de IC_{50} de los Ejemplos para la inhibición de DGAT2

Número de Ejemplo	IC_{50} (nM)
1	91,6
2	123
3	88,4
4	35
5	66,6
6	222
7	149
8	9,7
9	38,1
10	87,3
11	122
12	62,3
13	45,2
14	76,6

(continuación)

15	2,4
16	47,7
17	182
18.1	165
18.2	156
18.3	182
19.1	22,6
19.2	262
19.3	10,8
19.4	18,6
19.5	124
19.6	34,9
19.7	4,3
19.8	102
19.9	14,3
19.10	32,4
19.11	26,7
19.12	1,4
19.13	46,7
19.14	21,5
19.15	11,2
19.16	122
19.17	12,2
19.18	22,5
19.19	11,1
19.20	33,3
19.21	7,9
19.22	10,7
20.1	149
20.2	431
20.3	104
20.4	53,3
20.5	68
20.6	144
20.7	7,9
20.8	29,3
20.9	24,5

(continuación)

20.10	170
20.11	15,7
21.1	1,5
21.2	0,6

Determinación de valores de IC_{50} para los inhibidores de DGAT2 en hepatocitos humanos

Para la evaluación de los efectos de los inhibidores de DGAT2 en un entorno basado en células, los hepatocitos humanos crioconservados (Lote QOC y NO, Celsis, Chicago, IL) se descongelaron y se sembraron en placas revestidas con colágeno de tipo I de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de 24 horas del período de recuperación durante la noche, las células se recubrieron con medio que contenía 250 µg/ml de Matrigel (BD Biosciences, San Jose, CA). Al día siguiente, el medio se aspiró y se reemplazó con medio libre de suero Williams Media E (Life Technologies, Grand Island, NY) que contenía 400 µM de dodecanoato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Cuarenta minutos más tarde, los inhibidores de DGAT2 (preparados como stocks 100X en 25% de DMSO, 75% de Medios E de Williams) se añadieron a la concentración final deseada. Todos los pocillos contenían un inhibidor de DGAT1 selectivo (Ejemplo 3, documento WO2009016462) a una concentración (3 µM) que suprimió completamente la actividad de DGAT1 endógena. Después de una pre-incubación de 20 minutos, 0,2 µCi de [1,3-^{14}C]-glicerol (American Radio Chemicals, St. Louis, MO) se añadió a cada pocillo y se mezcló mediante pipeteo suave antes de una incubación de 3 horas. En este punto, el medio se aspiró y las células se lisaron en alcohol isopropílico:tetrahidrofurano (9:1) antes de la centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos. Los lípidos radiomarcados se resolvieron usando un sistema de 2 disolventes mediante cromatografía en capa fina usando una técnica estándar (el disolvente 1 contenía acetato de etilo:alcohol isopropílico:cloroformo:metanol: cloruro de potasio 0,25% en agua (100:100:100:40.2:36.1, v/v/v/v) y el disolvente 2 contenía hexano:éter de dietilo:ácido acético (70:27:3, v/v/v)). Después de la separación, los lípidos radiomarcados se visualizaron usando un sistema PhosphorImager de Molecular Dynamics. Las medias concentraciones inhibitorias máximas (valores de IC_{50}) se determinaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

La tabla 4 a continuación proporciona valores de IC_{50} para los Ejemplos de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. Los resultados se informan como valores promedio de IC_{50}, intervalo bajo y alto de IC_{50} (95% de intervalo de confianza).

Tabla 4. Valores de IC_{50} de los inhibidores de DGAT2 seleccionados en hepatocitos humanos primarios.

Número de Ejemplo	IC_{50} (nM)
1	11,2
2	11,5
3	29,2
4	6,6
5	8,4
6	57,8
7	19,2
8	51,7
9	57
10	10,4
11	6,8
12	67,5
13	20,7
15	78,8

(continuación)

16	45
17	19,8
18.1	116
18.2	45,7
18.3	499
19.2	341
20.5	81,6
20.8	37,8
20.10	59,8

Efectos agudos de los inhibidores de DGAT2 sobre los niveles de TAG en plasma.

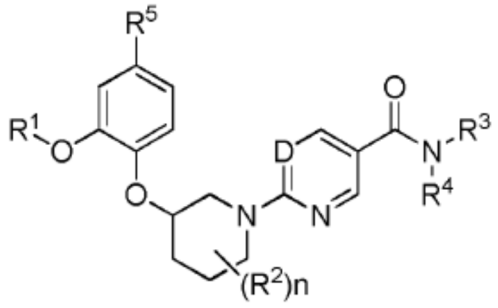
Se ha demostrado que el bloqueo de la actividad de DGAT2 hepático inhibe la secreción de VLDL TAG. Para evaluar los efectos agudos de los inhibidores de DGAT2 sobre la producción de TAG hepático, se alimentó a las ratas Sprague Dawley macho (-200 g, Harlan Laboratories Inc.) con una dieta baja en grasas y alta en sacarosa (TD03045, Harlan Laboratories Inc.) durante 2 días antes de la dosificación con inhibidores de DGAT2. En este momento, los animales se mantuvieron en ayunas durante 4 horas y los compuestos se administraron como una solución en 1% de HPMC/40 mM de Tris/1% de HPMCAS. Dos horas después del tratamiento con inhibidores de DGAT2, se extrajo sangre de la vena lateral de la cola y los niveles de TAG en plasma se determinaron usando un analizador Roche Hitachi Chemistry de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos fueron analizados usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) y se muestran como un cambio porcentual de los animales tratados con vehículo. Se realizó un análisis estadístico usando ANOVA de una vía seguido por prueba de comparación múltiple de Dunnett. *p <0,05, **p <0,001, ***p <0,0001.

La Figura 3 proporciona efectos agudos de los inhibidores de DGAT2 sobre los niveles de TAG en plasma en ratas Sprague Dawley para los Ejemplos 1, 3 y 15 de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito.

Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que diversas modificaciones y variaciones se pueden hacer en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica a partir de la consideración de la memoria y la práctica de la invención desvelada en la presente. Se pretende que la memoria y los ejemplos se consideren solamente a modo de ejemplo, siendo un verdadero alcance de la invención indicado por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que

D es N, CH, o C-F;

R^1 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro y cicloalquilo (C_3-C_6);

R^2 es fluoro o alquilo (C_1-C_4);

R^3 es H, alquilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^4 es H, -alquilo (C_1-C_4), -(alquil (C_1-C_4))$_p$-cicloalquilo (C_3-C_6), -(alquil (C_1-C_4))$_p$-heterociclilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_p$-arilo, o -((alquil (C_1-C_4))$_p$-heteroarilo en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, oxo, aminilo, iminilo, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -fluoroalquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_4), -cicloalcoxi (C_3-C_6), -fluoroalcoxi (C_1-C_4), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquil-(C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclil (C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquilo (C_3-C_6), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heterocicilo (C_3-C_6), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-arilo, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-alcoxi (C_1-C_4), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_6), -C(O)-heterociclilo (C_3-C_6), -C(O)-NR^6R^7, -C(O)-(alquil (C_1-C_4))$_q$-arilo, -C(O)-(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -NR^6R^7, -NR^6-C(O)-R^7, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-O-arilo, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-O-heteroarilo, -S(O)$_2$-R^7, y -S(O)$_2$-NR^6R^7;

o R^3 y R^4 pueden unirse para formar un sistema de anillo de 4 a 10 miembros totalmente saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -fluoroalquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_4), -cicloalcoxi (C_3-C_6), -fluoroalcoxi (C_1-C_4), -(alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquil (C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heterociclil (C_3-C_6)-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -(alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-aril-COOH, -O-((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroaril-COOH, -alquil (C_1-C_4))$_q$-cicloalquilo (C_3-C_6), -((alquil (C_1-C_4))$_q$-heteroarilo, -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_6), -C(O)-heterociclilo (C_3-C_6), -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-NR^6R^7, -C(O)alquil-(C_1-C_4)-arilo, -C(O)alquil-(C_1-C_4)-heteroarilo, -NR^6R^7, -NR^6-C(O)-R^7, -O-arilo, -O-heteroarilo, -alquil (C_1-C_4)-O-arilo, -alquil (C_1-C_4)-O-heteroarilo, -O-alquil (C_1-C_4)-arilo, y -O-alquil (C_1-C_4)-heteroarilo;

R^5 es H, F, o ciano;

R^6 es H, alquilo (C_1-C_4), o -S(O)$_2$-R^7;

R^7 es H, alquilo (C_1-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterociclilo (C_3-C_6), arilo, o heteroarilo;

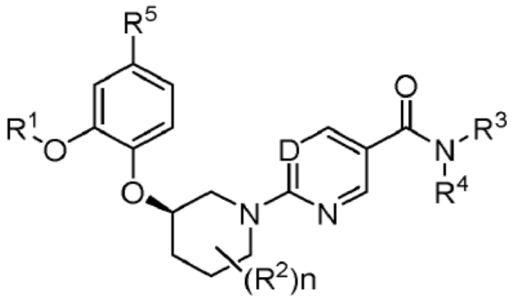
n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0 o 1; y

q es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D es N o C-F; y n es 0.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es etilo y R^2 es fluoro.

5. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es H; R^3 es H; y R^4 es alquil (C_1-C_2)-arilo, alquil (C_1-C_2)-heteroarilo, o cicloalquilo (C_5-C_6), en el que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, ciano, -(alquil (C_1-C_2))$_q$-COOH, -alquilo (C_1-C_3), -cicloalquilo (C_3-C_6), trifluorometilo, difluorometilo, -alcoxi (C_1-C_3), trifluorometoxi y difluorometoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es

ácido 2-(6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido (1R,2S)-2-(6-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido 4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico;

ácido (R)-4-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-3-metilbenzoico;

ácido 2-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido (1R,2S)-2-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)ciclopentan-1-carboxílico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico;

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metilbenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico;

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metilbenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico;

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-2-metoxibenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico;

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-metoxibenzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluoro-benzoico;

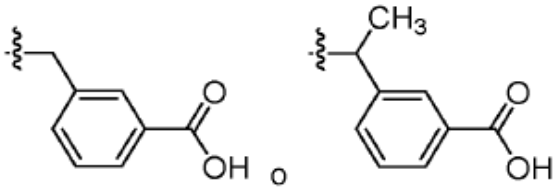
ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-4-fluoro-benzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico; o

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)-5-metoxibenzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D es N o CH y R^4 es



en el que R^4 está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es

ácido 3-(1-(2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico;

ácido 3-((*R*)-1-(2-((R)-3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)etil)benzoico;

ácido 3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico;

ácido (*R*)-3-((6-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)nicotinamido)metil)benzoico;

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico; o

ácido (*R*)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

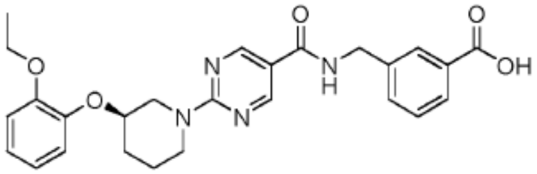
9. El compuesto de la reivindicación 1, que es

ácido 3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico; o

ácido (R)-3-((2-(3-(2-etoxifenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamido)metil)benzoico;

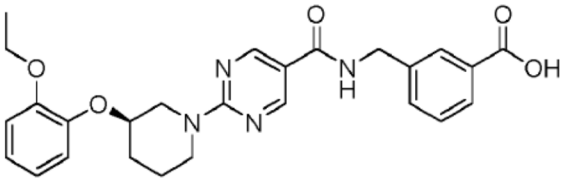
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura



12. Una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 11 que tiene picos de difracción en un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenida usando radiación de cobre (longitud de onda 1,54056 Angstroms) a 6,9 (43), 9,7 (10), 10,3 (59), 11,0 (50), 13,0 (17), 14,9 (15), 15,1 (29), 15,3 (17), 17,1 (20), 17,3 (14), 18,2 (24), 18,5 (10), 19,1 (100), 20,2 (10), 20,7 (56), 21,8 (13), 22,0 (25), 22,8 (19), 23,2 (16), 23,5 (13), 23,8 (21), 24,1 (31), 25,4 (10), 25,7

(34), 25,9 (44), 26,7 (17), 27,2 (12), 27,6 (11), 30,5 (12) y 31,6 (18) grados 2-theta (+/-0,2) (entre paréntesis después de cada pico, intensidad relativa en %).

13. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, y al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad, un agente anti-diabético, y un agente de modulación de colesterol/lípidos.

14. La combinación de la reivindicación 13 en la que dicho agente anti-obesidad se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de MTP intestinales selectivos (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918, agonistas de CCKA, agonistas de 5HT2c, agonista de MCR4, inhibidor de la lipasa, PYY_{3-36}, antagonistas de los opioides, la combinación de naltrexona con bupropión, oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida, fentermina AOD-9604 y topiramato, y sibutramina.

15. La combinación de la reivindicación 13 en la que dicho agente anti-diabético se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), AZD7687, LCQ908, inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea, una meglitinida, un inhibidor de α-amilasa, un inhibidor de α-glucósido hidrolasa, un inhibidor de α-glucosidasa, un agonista PPARγ, un agonista PPAR α/γ , una biguanida, un modulador de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) tal como un agonista, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), activador de SIRT-1, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de c-jun amino-terminal quinasa (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKa), insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2, un modulador del receptor de glucagón, moduladores de GPR119, derivados o análogos de FGF21, moduladores del receptor TGR5 (también denominados GPBAR1), agonistas de GPR4, moduladores de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), inhibidores de SGLT1, inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de unión a retinol 4, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL-1, incluyendo IL1beta, y moduladores de RXRalfa.

16. La combinación de la reivindicación 13 en la que dicho agente modulador de colesterol/lípidos se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA reductasa; inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares; inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de la lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol; moduladores de PCSK9 e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamentre aceptable de dicho compuesto, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamentre aceptable.

18. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamentre aceptable.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamentre aceptable de dicho compuesto, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD).

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamentre aceptable de dicho compuesto, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la hiperlipidemia.

FIG.1

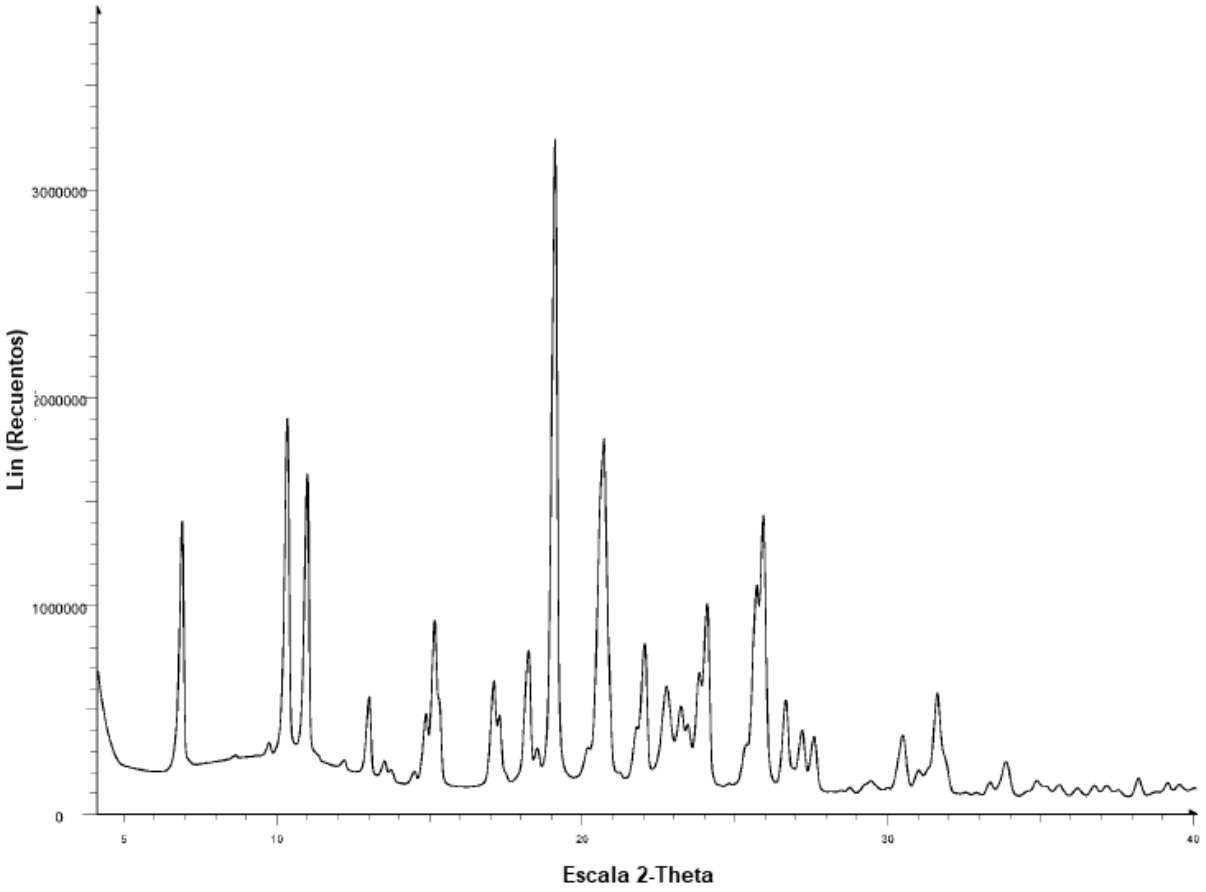

Lin (Recuentos)
3000000
2000000
1000000
0
5
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 2

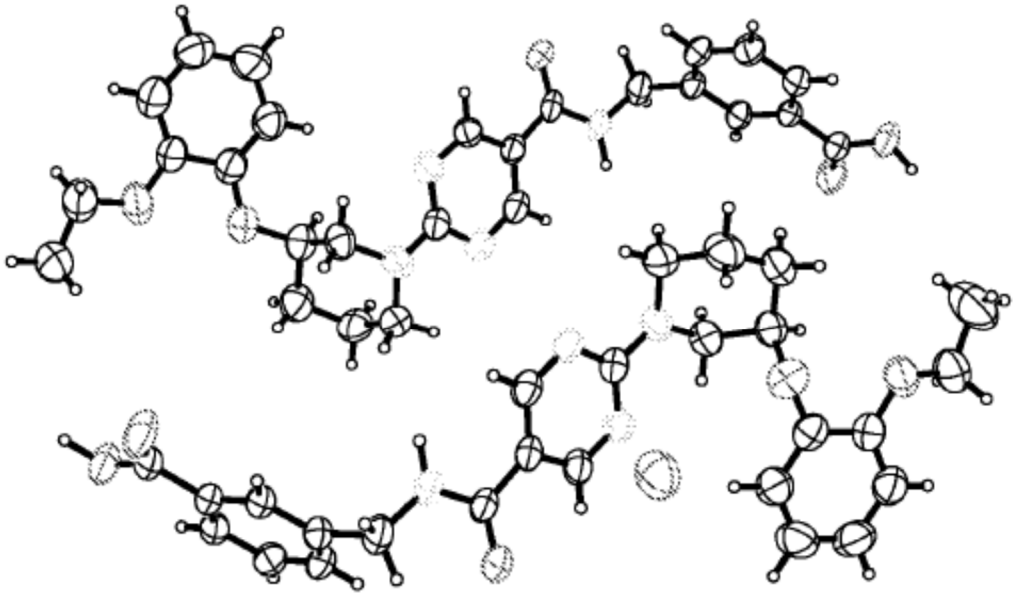
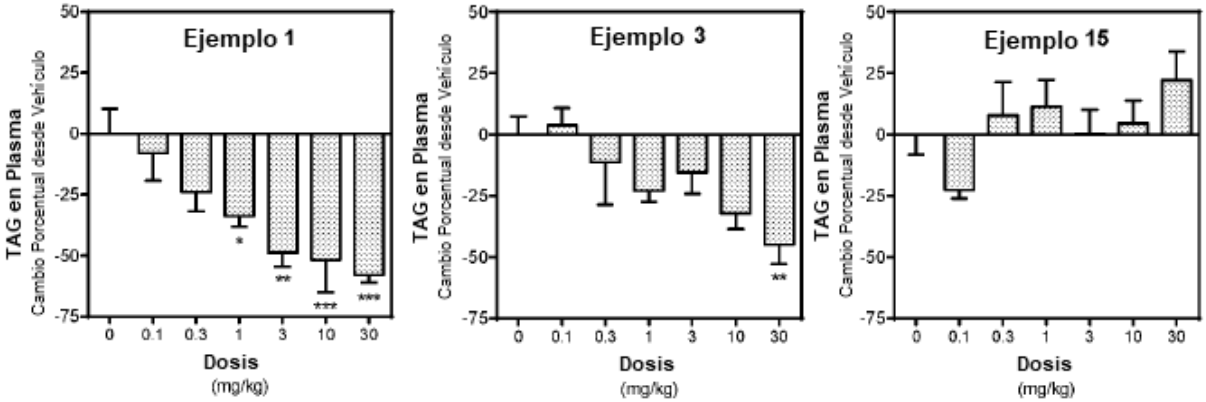


FIG. 3


Ejemplo 1
Ejemplo 3
Ejemplo 15
TAG en Plasma
Cambio Porcentual desde Vehículo
50
25
0
-25
-50
-75
0
0.1
0.3
1
3
10
30
Dosis
(mg/kg)
*
**
***
***
**