



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 824**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

96 Número de solicitud europea: **07023528 .8**  
96 Fecha de presentación : **09.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1911756**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Derivados de piridinilo y pirimidinilo sustituidos como moduladores del metabolismo y el tratamiento de trastornos relacionados con el mismo.**

30 Prioridad: **10.01.2005 US 642840 P**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.03.2010**

45 Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **02.03.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **02.03.2011**

73 Titular/es: **ARENA PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**6166 Nancy Ridge Drive**  
**San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es: **Jones, Robert M.;**  
**Wong, Amy Siu-Ting;**  
**Hurst, David;**  
**Shin, Young-Jun y**  
**Lehmann, Juerg**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 333 824 T4

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinilo y pirimidinilo sustituidos como moduladores del metabolismo y el tratamiento de trastornos relacionados con el mismo.

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención hace referencia a ciertos derivados de piridinil y pirimidil sustituidos que son moduladores del metabolismo de la glucosa. Según ello, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con el metabolismo y las complicaciones que ello conlleva, como la diabetes y la obesidad.

### 10 **Antecedentes de la invención**

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a aproximadamente 100 millones de personas en el mundo. En los Estados Unidos, existen más de 12 millones de diabéticos, con 600.000 casos nuevos diagnosticados cada año.

La diabetes mellitus es un término diagnóstico para un grupo de trastornos que se caracteriza por una homeostasis anómala de la glucosa lo que resulta en un nivel de azúcar elevado en sangre. Existen diversos tipos de diabetes, pero los dos más frecuentes son el Tipo I (también denominado diabetes mellitus insulino-dependiente o IDDM) y el Tipo II (también denominada diabetes mellitus no insulino-dependiente o NIDDM).

La etiología de los distintos tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, cada uno de estos tipos con diabetes tiene dos cosas en común: una sobreproducción de glucosa por el hígado y una incapacidad total o parcial para transportar la glucosa de la sangre a las células en donde es el alimento energético básico del cuerpo.

Los individuos sin diabetes dependen de la insulina, una hormona sintetizada en el páncreas, para llevar la glucosa de la sangre a las células del cuerpo. Sin embargo, los individuos con diabetes o bien no producen insulina o no pueden utilizar la insulina que producen de forma eficiente, no pueden transportar la glucosa a sus células. La glucosa se acumula en la sangre y se crea una condición denominada hiperglicemia, que con el tiempo puede provocar graves problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. Este síndrome metabólico, caracterizado generalmente por hiperglicemia, comprende alteraciones en los carbohidratos, metabolismo de grasas y proteínas causadas por la ausencia o una reducción marcada de secreción de insulina y/o de una acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen que conducen a complicaciones cardiovasculares, de la retina y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos periférico y autonómico también son parte del síndrome diabético.

Los individuos con IDDM, que constituyen aproximadamente del 5% al 10% de los diabéticos, no producen insulina y por ello deben inyectarse insulina para mantener los niveles normales en sangre. La IDDM se caracteriza por niveles bajos o indetectables de producción de insulina endógena causada por la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina del páncreas, la característica más clara que diferencia IDDM de NIDDM, la IDDM, también denominada diabetes juvenil, ataca a los jóvenes y a los adultos de igual manera.

Aproximadamente del 90 al 95% de los individuos con diabetes presentan la de Tipo II (o NIDDM). Los individuos con NIDDM producen insulina, pero las células en sus cuerpos son resistentes a la insulina: las células no responden adecuadamente a la hormona, de modo que la glucosa se acumula en su sangre. La NIDDM se caracteriza por una relativa disparidad entre la producción de insulina endógena y los requerimientos de insulina, conduciendo a niveles elevados de glucosa en sangre. Al contrario que la IDDM, existe siempre una producción endógena de insulina en la NIDDM; muchos de los pacientes con NIDDM tienen niveles normales o incluso elevados de insulina en sangre, mientras que otros NIDDM tienen una producción inadecuada (Rotwein, R y col., N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). Muchos de los individuos diagnosticados con NIDDM rondan los 30 o más años, y la mitad de los casos nuevos tienen 55 o más años. Comparado con población blanca o asiática, la NIDDM es mucho más común en Americanos Nativos, Afro-americanos, Latinos e Hispánicos. Además, la aparición puede ser insidiosa o incluso no ser evidente clínicamente, lo que dificulta el diagnóstico.

La lesión patogénica primaria en la NIDDM ha sido hasta la fecha desconocida. Muchos han sugerido que la resistencia a la insulina de los tejidos periféricos es el evento inicial. Los estudios epidemiológicos genéticos han apoyado dicho punto de vista. De modo similar, las anomalías en la secreción de insulina se han considerado como el defecto primario en la NIDDM. Seguramente, ambos fenómenos contribuyen con igual importancia en el proceso de la enfermedad (Rimoi, D. L., y col., Emery y Rimoin, Principles and Practice of Medical Genetics 3<sup>a</sup> ed., 1:1401-1402 (1996)).

Muchos de los individuos con NIDDM tienen modos de vida sedentarios; pesan aproximadamente 20% más del peso recomendado para su altura y constitución. Además, la obesidad se caracteriza por hiperinsulinemia y por resistencia a la insulina, una característica compartida con la NIDDM, la hipertensión y la aterosclerosis.

## ES 2 333 824 T4

La obesidad y la diabetes son uno de los problemas más comunes de salud en sociedades industrializadas. En los países industrializados, una tercera parte de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos, el porcentaje de gente obesa ha aumentado en un 25% a finales los años 70, en un 33% al inicio de los años 90. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para la NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general, un individuo que pese por lo menos un 20% más del peso recomendado para su estatura y constitución se considera obeso. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en los individuos con un 30% más de peso y 3 cuartas partes de individuos con NIDDM son obesos.

La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético, está altamente relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales de experimentación y en el hombre. Sin embargo, los mecanismos moleculares que están implicados en los síndromes de obesidad-diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, aumenta la secreción de insulina y se equilibra la resistencia a la insulina y se protege a los pacientes de hiperglicemia (Le Stuf, y col., Diabetes 43, 696-702 (1989)). Sin embargo, después de varias décadas, la función de las células  $\beta$  se deteriora y se desarrolla una diabetes no insulino-dependiente en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F.L. y col., Arch Intern Med. 159, 957-963 (1999)). Debido a su elevada prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido en un factor de riesgo principal para la NIDDM (Hill, J. O., y col., Science, 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una parte de los pacientes a la alteración de la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasas son todavía desconocidos.

El diagnóstico de sobrepeso u obesidad se determina generalmente por el índice de masa corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso corporal (Kg) por su altura al cuadrado ( $m^2$ ). Por ello, las unidades de IMC son  $Kg/m^2$  y es posible calcular el intervalo de IMC asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso se define como un IMC en el intervalo de 25-30  $Kg/m^2$ , y la obesidad como un IMC superior a 30  $Kg/m^2$  (véase la Tabla de más adelante). Existen problemas con esta definición ya que no tiene en cuenta la proporción de la masa corporal que es músculo en relación con la grasa (tejido adiposo). Para lograrlo, la obesidad también puede definirse por el contenido graso del cuerpo: superior al 25% y al 30% en hombres y en mujeres, respectivamente.

### *Clasificación del peso por el índice de masa corporal (IMC)*

IMC	CLASIFICACION
<18,5	Por debajo del peso recomendado
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidad (Clase I)
35,0-39,9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad extrema (Clase III)

A medida que el IMC aumenta, se incrementa el riesgo de muerte por diversas causas independientemente de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con la obesidad son la enfermedad cardiovascular (hipertensión en particular), la diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), la enfermedad de la vesícula biliar (en particular el cáncer) y trastornos de la reproducción. Los investigadores han demostrado que incluso una reducción moderada en el peso corporal puede corresponder con una reducción significativa del riesgo de desarrollar la enfermedad coronario-cardíaca.

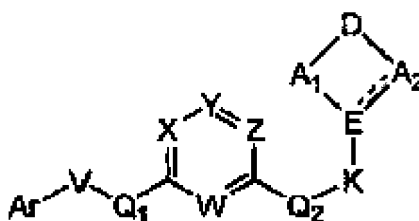
Los compuestos comercializados como agentes anti-obesidad incluyen el Orlistat (XENICAL<sup>®</sup>) y la Sibutramina. El Orlistat (un inhibidor de la lipasa) inhibe directamente la absorción de grasas y tiende a producir una elevada incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inofensivos) como diarreas. La sibutramina (un inhibidor mixto de reincorporación de 5-HT/noradrenalina) puede aumentar la tensión sanguínea y el ritmo cardíaco en algunos pacientes. Los inhibidores de liberación/reincorporación de serotonina, la fenfluramina (Pondimin<sup>®</sup>) y la desfenfluramina (Redux<sup>®</sup>) se ha reportado que disminuyen la ingesta de alimentos y el peso corporal durante un periodo prolongado (superior a 6 meses). Sin embargo, ambos productos se retiraron después de haberse reportado evidencias preliminares sobre anomalías de válvulas del corazón asociadas con su uso. Según ello, existe una necesidad para el desarrollo de un agente anti-obesidad que sea seguro.

La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa, y la insuficiencia cardíaca son la vanguardia de las complicaciones cardiovasculares, inducidas por la obesidad. Se estima que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria podría disminuir en un 25% y el riesgo cardíaco y los accidentes cerebrovasculares en un 35%. La incidencia de las enfermedades coronarias se duplica en individuos menores de 50 años de edad que son el 30%

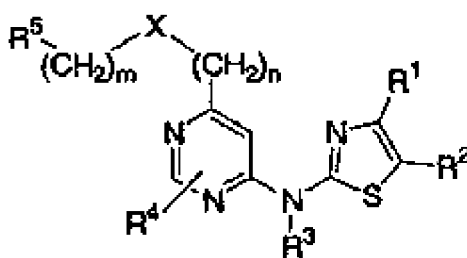
de los de sobrepeso. El paciente diabético se enfrenta a una reducción del 30% de vida media. Después de los 45 años, los individuos con diabetes son aproximadamente unas tres veces más propensos a presentar una enfermedad del corazón que los individuos sin diabetes y hasta cinco veces más propensos de padecer un accidente cerebrovascular. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre factores de riesgo para NIDDM y la enfermedad coronario-cardíaca y el valor potencial de una aproximación integrada para prevenir estas condiciones basándose en la prevención de la obesidad (Perry, I. J. y col., BMJ310, 560-564 (1995)).

La diabetes también se ha implicado en el desarrollo de la enfermedad renal, las enfermedades oculares y los problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, tiene lugar cuando el “mecanismo de filtrado” del riñón se lesiona y se produce un escape de proteínas en la orina en cantidades excesivas y eventualmente se produce un fallo renal. La diabetes también es una de las causas principales de lesión en la retina, en el lado interno del ojo, y aumenta el riesgo de cataratas y glaucoma. Por último, la diabetes se asocia con la lesión nerviosa, especialmente en las piernas y pies, que interfiere con la capacidad para sentir el dolor y contribuye a la aparición de infecciones graves. Todo ello en conjunto da pie a considerar las complicaciones de la diabetes como una de las principales causas de muerte.

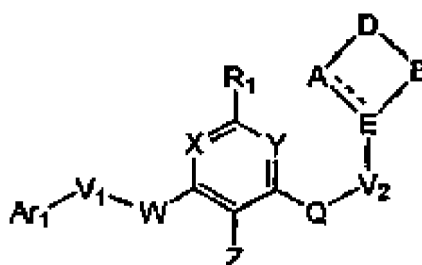
El documento WO 2005/121121 describe derivados de aril y heteroaril sustituidos con la siguiente fórmula que son moduladores del metabolismo. Se unen a y modulan la actividad de un receptor RUP3. Los compuestos son útiles para la profilaxis y el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo, como la diabetes y la obesidad.



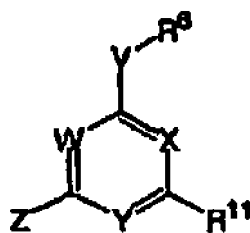
El documento WO2004/041164 describe compuestos con la siguiente fórmula que aparentemente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de quinasas. Estos compuestos son de utilidad en el tratamiento de enfermedades dependientes de quinasas y en condiciones como la angiogénesis, el cáncer, el crecimiento tumoral, la aterosclerosis, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, el edema macular de isquemia retinal y las enfermedades inflamatorias.



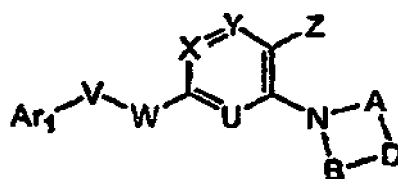
El documento WO 2005/007647 describe derivados de aril y heteroaril trisustituidos de la siguiente fórmula que son moduladores del metabolismo de la glucosa. Los compuestos se unen y modulan la actividad de un receptor RUP3. Los compuestos son de utilidad en la profilaxis o el tratamiento de trastornos metabólicos, como la diabetes y la obesidad.



El documento WO 03/002544 describe compuestos N-heterocíclicos de la siguiente fórmula que aparentemente bloquean la producción de citoquinas, en particular la expresión del TNF-alfa, mediante la inhibición de la p38 quinasa. Los compuestos son presuntamente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoides.



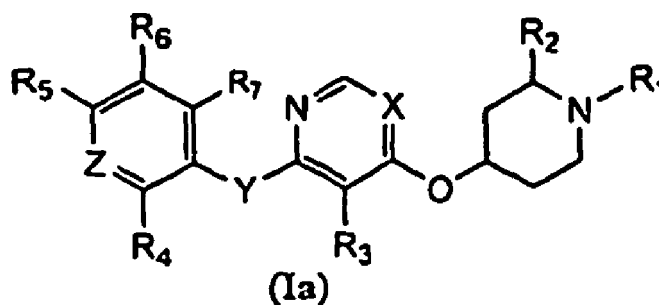
El documento WO2004/076413 describe derivados arilo y heteroarilo sustituidos que son moduladores del metabolismo de la glucosa y son útiles en la profilaxis y el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como la diabetes y la obesidad. Los compuestos se unen y modulan la actividad de la actividad de un receptor RUP3.



### Descripción resumida de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos que se unen a y modulan la actividad de un GPCR, referido aquí como RUP3, y a sus utilidades. El término RUP3 tal como se utiliza aquí incluye las secuencias humanas halladas en GeneBank, número de acceso AY28416, variantes alélicas naturales, ortólogos de mamíferos, y mutantes recombinantes de los mismos. Un RUP3 humano preferido para su utilización en el cribado y análisis de los compuestos de la invención se proporciona en la secuencia de nucleótidos de la Sec. ID. NO: 1 y la secuencia de aminoácidos correspondiente en Sec. ID. NO:2.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados sustituidos de piridinil y pirimidil tal como se muestra en la Fórmula (Ia):



o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables; en donde:

X es N o CR<sub>8</sub>, donde CR<sub>8</sub> es H o un halógeno

Y es NH u O;

Z es CH o N;

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi, oxadiazolil o pirimidinil, en donde dicho carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi, oxadiazolil y pirimidinil se sustituyen opcionalmente cada uno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alcoxi y C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o C<sub>1-4</sub> alquil;

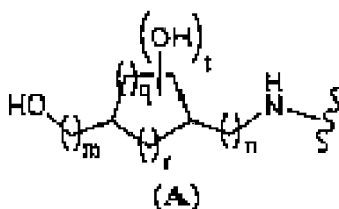
R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi, O-C<sub>2-4</sub>-alquilil o hidroxil;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir del grupo consistente en H, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>2-4</sub> alquilil y halógeno;

## ES 2 333 824 T4

R<sub>5</sub> se selecciona a partir del grupo consistente en C<sub>1-4</sub> acilsulfonamida; C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alquilamino, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil, C<sub>1-4</sub> alquiltio, grupo ciano, heterociclil, di-C<sub>1-4</sub> dialquilamino y sulfonamida, en donde dicho C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alquilamino, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil, C<sub>1-4</sub> alquiltio, di-C<sub>1-4</sub> dialquilamino y heterociclil se sustituyen opcionalmente cada uno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C<sub>2-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil, C<sub>3-5</sub> cicloalquil, C<sub>3-5</sub> cicloalquiloxi, di-C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi, en donde dicha C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida se sustituye opcionalmente con hidroxil; o

R<sub>5</sub> es un grupo de la Fórmula (A):



en donde

“m”, “n” y “q” son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; “r” es 0, 1 ó 2; y “t” es 0 ó 1;

R<sub>6</sub> es H o un halógeno; y

R<sub>7</sub> es H o C<sub>1-4</sub> alquil.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la presente invención se describen procedimientos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprenden la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo.

En la presente invención se describen procedimientos de disminución de la ingesta de alimentos de un individuo, que comprenden la administración a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En la presente invención se describen procedimientos de inducción de la saciedad en un individuo que comprenden la administración al individuo que lo necesita una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En la presente invención se describen procedimientos de control o disminución de la ganancia de peso de un individuo, que comprenden la administración al individuo que lo necesita una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En la presente invención se describen procedimientos de modulación de un receptor de RUP3 en un individuo que comprenden el contacto del receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista para el receptor de RUP3. En algunas realizaciones, la modulación del receptor de RUP3 es el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

En la presente invención se describe un procedimiento de modulación del receptor de RUP3 en un individuo que comprende el contacto del receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor de RUP3 reduce la ingesta de alimentos por parte del individuo.

En la presente invención se describe un procedimiento de modulación de un receptor RUP3 en un individuo que comprende el contacto del receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor de RUP3 induce la saciedad en el individuo.

En la presente invención se describe un procedimiento de modulación de un receptor RUP3 en un individuo que comprende el contacto del receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor de RUP3 controla o reduce la ganancia de peso del individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para utilizar en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

## ES 2 333 824 T4

Un aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para utilizar en la disminución de la ingesta de alimentos en un individuo.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento destinado para inducir saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento destinado a controlar o disminuir la ganancia de peso en un individuo.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o de un animal mediante  
15 terapia.

En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

25 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la diabetes idiopática de tipo 1 (tipo 1b), la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), la diabetes de tipo 2 de aparición temprana (EOD), la diabetes atípica de aparición en la juventud (YOAD), la diabetes de jóvenes de aparición en la edad madura (MODY), la diabetes relacionada con la malnutrición, la diabetes gestacional, la enfermedad coronaria del corazón, accidente cerebrovascular isquémico, la restenosis después de una angioplastia, la enfermedad periférica vascular, la claudicación intermitente, el infarto de miocardio (por ejemplo, la necrosis y la apoptosis), la dislipidemia, la lipemia post-pandrial, las condiciones de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de la tolerancia de glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, ceto-  
30 sis, 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 premensual, enfermedad coronaria del corazón, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo deficiente de la glucosa, condiciones de deficiencia en la tolerancia a la glucosa, condiciones de deficiencia de glucosa plasmática en ayuno, obesidad, disfunción eréctil, trastornos del tejido conectivo y de la piel, úlceras del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y disfunción vascular.

En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, una tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la dislipidemia o el síndrome X. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes de tipo II. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperglicemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la dislipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es el síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto, tal como se describe aquí, y de un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
55

El solicitante se reserva el derecho de excluir cualquiera de los compuestos de cualquiera de las realizaciones de la invención. El solicitante se reserva el derecho de excluir cualquier enfermedad, condición o trastorno de cualquiera de las realizaciones de la invención.

### 60 **Descripción resumida de las figuras**

Figura 1A muestra el análisis por RT-PCR de la expresión de RUP3 en tejidos humanos. Se analizó un total de 22 tejidos humanos.

65 Figura 1B muestra el análisis por Transferencia de puntos (“dot”) del ADNc de la expresión de RUP3 en tejidos humanos.

Figura 1C muestra el análisis de RUP3 por RT-PCR con islotes pancreáticos de Langherans humanos aislados.

Figura 1D muestra el análisis de la expresión de RUP3 con ADNc de origen de rata mediante RT-PCR.

5 Figura 2A muestra un anticuerpo policlonal anti-RUP3 preparado en conejos.

Figura 2B muestra la expresión de RUP3 en las células  $\beta$  productoras de insulina de los islotes pancreáticos.

Figura 3 muestra las actividades funcionales *in vitro* de RUP3.

10

Figura 4 muestra una transferencia de RNA de RUP3.

## Descripción detallada de la invención

### 15 Definiciones

La bibliografía científica que ha evolucionado alrededor de los receptores ha adoptado diversos términos para referirse a los ligandos que tienen diversos efectos sobre los receptores. Para una mayor claridad y consistencia, las definiciones siguientes se utilizarán en dicho documento de patente.

20

El término "Agonistas" hace referencia a moléculas que interactúan y activan el receptor, como el receptor RUP3 e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de dicho receptor. Por ejemplo, cuando las moléculas activan la respuesta intracelular después de la unión al receptor, o aumentan la unión de GTP a membranas.

25 El término "Antagonistas" pretende hacer referencia a moléculas que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y puede en consecuencia inhibir las respuestas intracelulares por agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o de un agonista parcial.

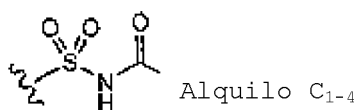
30

### Grupo, molécula o radical químico

35 El término " $C_{1-4}$  acil" hace referencia a radical  $C_{1-6}$  alquil unido directamente al carbono de un grupo carbonilo en donde la definición alquil es la que se describe aquí; algunos ejemplos incluyen, sin limitarse por ello a los mismos, el acetil, el propionil, el n-butanoil, el *isobutanoil*, el *sec-butanoil*, el *t-butanoil* (también denominado pivaloil) y similares.

40 El término " $C_{1-4}$  acilsulfonamida" hace referencia a  $C_{1-4}$  acil unido directamente al nitrógeno de la sulfonamida, en donde las definiciones para  $C_{1-4}$  acil y sulfonamida tienen el mismo significado que el descrito aquí, y el grupo  $C_{1-4}$  acilsulfonamida puede ser presentado por la fórmula siguiente:

45



50 Algunas realizaciones de la presente invención hacen referencia a la acilsulfonamida cuando es una  $C_{1-3}$  acilsulfonamida, algunas realizaciones a la  $C_{1-2}$  acilsulfonamida y algunas otras a  $C_1$  acilsulfonamida. Ejemplos de un grupo acilsulfonamida incluyen, pero sin limitación los mismos, el acetilsulfamoil [ $-S(=O)_2NHC(=O)Me$ ], el propionilsulfamoil [ $-S(=O)_2NHC(=O)Et$ ], el isobutirilsulfamoil, el butirilsulfamoil y similares.

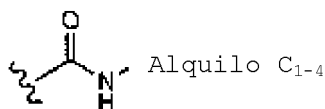
55 El término " $C_{1-4}$  alcoxi" hace referencia a un radical alquil, tal como se define aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno (es decir,  $-O-C_{1-4}$  alquil). Los ejemplos incluyen el metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

60 El término " $C_{1-4}$  alquil" hace referencia a un radical de carbonos lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen de 1 a 3 carbonos, algunas realizaciones de 1 a 2 carbonos. Ejemplos de un alquil incluyen, sin limitarse a los mismos, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, t-butil, sec-butil y similares.

65 El término " $C_{1-4}$  alquilamino" hace referencia a un radical alquilo unido directamente a un radical amino ( $-HN-C_{1-4}$  alquil) en donde el radical alquilo tiene el mismo significado que el aquí descrito. Algunos ejemplos incluyen, sin limitarse a los mismos, metilamino (es decir,  $-HNCH_3$ ), etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino y similares.

## ES 2 333 824 T4

El término “C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida” o “C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamido” hace referencia a un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo unido a un nitrógeno de un grupo amida, en donde el alquil tiene la misma definición que la descrita aquí. El C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamido puede representarse de la manera siguiente:



Ejemplos incluyen, sin limitarse a los mismos, el N-metilcarboxamida, N-etilcarboxamida, N-n-propilcarboxamida, N-iso-propilcarboxamida, N-n-butilcarboxamida, N-sec-butilcarboxamida, N-iso-butilcarboxamida, N-t-butilcarboxamida y similares.

15 El término “C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil” hace referencia a un radical alquil unido a un radical sulfona de la fórmula: -S(O)<sub>2</sub>- en donde el radical alquil tiene la misma definición que la descrita aquí. Ejemplos incluyen, sin limitarse a los mismos, metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, iso-propilsulfonil, n-butilsulfonil, sec-butilsulfonil, iso-butilsulfonil, t-butil, y similares.

20 El término “C<sub>1-4</sub> alquiltio” hace referencia a un radical alquil unido a un sulfuro de la fórmula: -S- en donde el radical alquil tiene la misma definición que la descrita aquí. Ejemplos incluyen, sin limitarse a los mismos, el metilsulfanil (es decir, CH<sub>3</sub>S-), etilsulfanil, n-propilsulfanil, iso-propilsulfanil, n-butilsulfanil, sec-butilsulfanil, iso-butilsulfanil, t-butil, y similares.

25 El término, “C<sub>2-4</sub> alquiniil” hace referencia a un radical que contiene de 2 a 4 carbonos y al menos un enlace triple carbono-carbono (-C≡C-), algunas realizaciones tratan de radicales de 2 a 3 carbonos y otras realizaciones de 2 carbonos (-C≡CH). Ejemplos de un C<sub>2-4</sub> alquiniil incluyen, pero sin limitación ellos, el etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, y similares. El término C<sub>2-4</sub> alquiniil incluye di- y tri-inas.

30 El término “amino” hace referencia al grupo -NH<sub>2</sub>.

35 El término “carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi” hace referencia a un grupo alcoxi unido directamente al carbono de un carbonil y puede representarse por la fórmula -C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-alquil, en donde el grupo C<sub>1-6</sub> alquil es tal como se define aquí. En algunas realizaciones, el grupo carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi está unido además a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (por ejemplo, NC(=O)O-C<sub>1-6</sub>-alquil). Ejemplos del grupo carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi incluyen, pero sin limitarse a ellos, el metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, isopropoxycarbonil, butoxycarbonil, sec-butoxycarbonil, isobutoxycarbonil, t-butoxycarbonil, n-pentoxycarbonil, iso-pentoxycarbonil, t-pentoxycarbonil, neo-pentoxycarbonil, n-hexiloxycarbonil y similares.

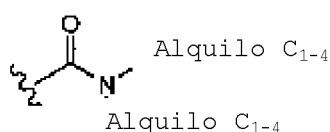
40 El término “ciano” hace referencia al grupo -CN.

45 El término “C<sub>3-5</sub> cicloalquil” hace referencia a un radical en anillo saturado que contiene de 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 4 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 carbonos. Ejemplos incluyen el ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y similares.

El término “C<sub>3-5</sub>-cicloalcoxi” hace referencia a un cicloalquil, tal como se define aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno (es decir, -O-C<sub>3-5</sub> cicloalquil). Ejemplos incluyen, pero sin limitación ellos, el ciclopropoxi, ciclo-butoxi, ciclopentoxi y similares.

50 El término “di-C<sub>1-4</sub>-dialquilamino” hace referencia a un grupo amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales C<sub>1-4</sub> alquil, en donde radical alquil tiene la misma definición que la descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, el dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino, y similares.

55 El término “di-C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida” o “di-C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida” hace referencia a dos radicales C<sub>1-4</sub> alquil, que son iguales o distintos, unidos a un grupo amida, en donde el alquil tiene la misma definición que la descrita aquí. Un di-C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida puede presentarse por el grupo siguiente:



en donde C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que la descrita aquí. Ejemplos de un dialquilcarboxamida incluyen, sin limitarse por ello, el N,N dimetilcarboxamida, N-metil-N-etilcarboxamida, N,N-dietilcarboxamida, N-metil-N-isopropilcarboxamida y similares.

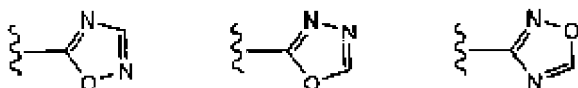
## ES 2 333 824 T4

El término “halógeno” o “halo” hace referencia a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “heterociclil” hace referencia a un anillo no aromático de carbonos (es decir, cicloalquil o cicloalqueniil) en donde uno, dos o tres anillos de carbono se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de entre, sin por ello limitarse a los mismos, el grupo consistente en -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, y -NH-, y los átomos de de carbono de los anillos se sustituyen opcionalmente con oxo o tioxo formando así un grupo carbonil o tiocarbonil, respectivamente. El grupo heterocíclico puede ser un anillo que contiene 3, 4, 5 ó 6 miembros. Ejemplos de un grupo heterocíclico, incluyen sin limitarse, aziridin-1-il, aziridin-2-il, azetidín-1-il, azetidín-2-il, azetidín-3-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, morfolin-4-il, piperazin-4-il, piperazin-1-il, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, [1,3]-dioxolan-2-il y similares.

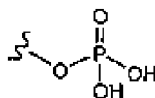
El término “hidroxil” hace referencia al grupo -OH.

El término “oxadiazolil” hace referencia al grupo representado por las fórmulas siguientes:

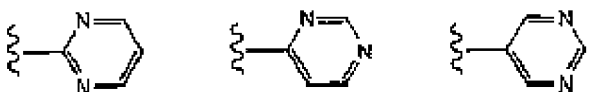


El término “oxo” hace referencia generalmente a un oxígeno unido por un doble enlace; típicamente “oxo” es una sustitución en un carbono y juntos forman un grupo carbonilo.

El término “fosfonooxi” hace referencia a un grupo de la fórmula -OP(O)(OH)<sub>2</sub> y puede representarse por la estructura siguiente.



El término “pirimidinil” hace referencia al grupo representado por las fórmulas siguientes:



El término “sulfonamida” hace referencia al grupo -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término “Composición” hace referencia a un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitación, una Composición Farmacéutica es una Composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

“Eficacia del compuesto” hace referencia a una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir o estimular la funcionalidad del receptor, en oposición con la afinidad de unión al receptor.

“Contacto o contactar” hacen referencia al hecho de juntar las dos moléculas, bien sea en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por tanto, “contactar” un receptor RUP3 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención con un individuo, por ejemplo un ser humano, que tenga un receptor RUP3, así como por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contenga una preparación celular o más purificada o no que contenga un receptor RUP3.

El término “Que necesita tratamiento” tal como se utiliza aquí hace referencia al criterio del cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, practicante, etc., en el caso de seres humanos; veterinarios en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) de que un individuo o un animal necesita o se beneficiará del tratamiento. Dicho criterio se basa en diversos factores que son competencia de la experiencia del cuidador, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo está enfermo, o lo estará, como el resultado de una enfermedad, condición o trastorno que es tratable por los compuestos de la invención. El término “tratamiento” también hace referencia como alternativa a “profilaxis”. En

consecuencia, por lo general, “que necesite tratamiento” se refiere a que el individuo ya está enfermo según el criterio del cuidador. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención se utilizan para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, condición o trastorno. Además, el término también hace referencia, alternativamente, a que el individuo enfermará según el criterio realizado por el cuidador. En este contexto, los compuestos de la invención se utilizan de forma preventiva o protectora.

El término “Individuo” tal como se utiliza aquí hace referencia a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, u otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates y más preferentemente seres humanos.

“Inhibir o inhibición”, en relación con el término “respuesta” hacer referencia a que una respuesta se reduce o evita en presencia de un compuesto en oposición a la ausencia de un compuesto.

“Agonistas inversos” hacen referencia a moléculas que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma activada constitutivamente del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel basal normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuyen la unión de GTP a membranas. Preferentemente, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos el 30%, más preferentemente en al menos el 50%, y más preferentemente en al menos el 75%, comparado con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

El término “Ligando” se refiere a una molécula natural, endógena y específica para un receptor natural y endógeno.

Tal como se utiliza aquí, los términos “Modular o Modulacion” hacen referencia al hecho de aumentar o disminuir la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

El término “Composicion farmaceutica” hace referencia a una composición que comprende al menos un principio activo, por lo que la composición es susceptible de investigación o tratamiento de un resultado exitoso específico en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Aquellos expertos en la materia entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para la determinación de si un principio activo presenta un resultado exitoso deseado según las necesidades del experto en la materia.

El término “Cantidad efectiva terapéuticamente” tal como se utiliza aquí hace referencia a la cantidad de un compuesto activo o de un agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano analizado por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, y que incluye una o más de las premisas siguientes:

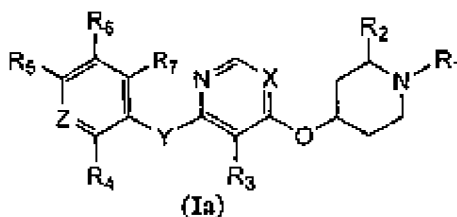
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, la prevención de la enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que no haya experimentado o presente la patología o la sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, la inhibición de la enfermedad, condición o trastorno en un individuo que presente o experimente la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, la detención de un desarrollo futuro de la patología y/o sintomatología), y

(3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que experimente o exprese la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

#### Compuestos de la presente invención

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de piridinil y pirimidinil sustituidos tal como se muestra en la Fórmula (Ia):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables; en donde X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen las mismas definiciones que las descritas aquí, *supra* e *infra*.

## ES 2 333 824 T4

Se apreciará que ciertas características de la invención que para mayor claridad se han descrito en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación con una realización única. Del mismo modo, diversas características de la invención, que por brevedad se han descrito en el contexto de una realización única, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier otra subcombinación. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo,  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X, Y$  y  $Z$ ) contenidas en las fórmulas químicas genéricas aquí descritas [por ejemplo, (Ia), (IIa), (IIc), (IIe), (IIg), etc.] están comprendidas específicamente en la presente invención como si estuvieran explícitamente descritas, en la medida de dichas combinaciones abarcan compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y analizarse por su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos listados en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de utilidades e indicaciones médicas aquí descritas, también están específicamente abarcadas por la presente invención, tal como si dicha subcombinación de grupos químicos y subcombinación de utilidades e indicaciones médicas se describieran explícitamente aquí.

Tal como se utiliza aquí, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se reemplaza por un sustituyente o grupo no-hidrógeno, el grupo o sustituyente no-hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo se sustituye además por otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico se "sustituye" puede alcanzar la valencia completa de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede sustituirse por 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede sustituirse por 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenil puede sustituirse por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, un grupo naftil puede sustituirse por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 sustituyentes y similar. De igual manera, "sustituido con uno o más sustituyentes" hace referencia a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta un número total de sustituyentes físicamente permitido por el grupo. Además, cuando un grupo se sustituye con más de un grupo, éstos pueden ser idénticos o distintos.

Se entenderá y apreciará que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales, y en consecuencia puede existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitarse por ello, a los racematos. De acuerdo con ello, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que son enantiómeros R. Además, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que son enantiómeros S. Cuando más de un centro quiral está presente, por ejemplo, dos centros quirales, entonces algunas de las realizaciones de la presente invención son compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entenderá que los compuestos de la Fórmula (Ia) y las fórmulas utilizadas en esta descripción pretenden representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, salvo que se indique lo contrario.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar limitadas estéricamente en una forma gracias a una sustitución adecuada. Se entenderá que las diversas formas tautoméricas se hallan dentro del ámbito de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde X es N.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde X es  $CR_8$ . En algunas realizaciones,  $R_8$  es H o F.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde Y es NH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde Y es O.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde Z es CH.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde Z es N.

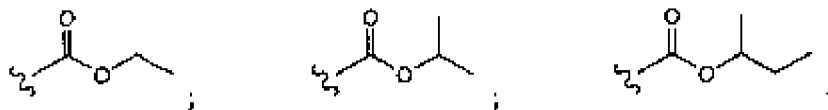
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es carbo- $C_{1-6}$ -alcoxi opcionalmente sustituido por  $C_{3-5}$  cicloalquil.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  se selecciona del grupo consistente en  $C(O)OCH_2CH_3$ ,  $C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $C(O)OCH_2$ -ciclopropil,  $C(O)OCH(CH_3)$ -ciclopropil, y  $C(O)OCH(CH_2CH_3)_2$ .

## ES 2 333 824 T4

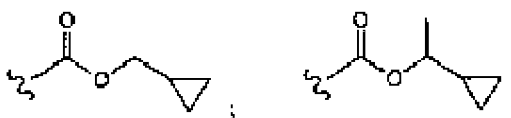
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es la forma seleccionada del grupo consistente en  $C(O)OCH_2CH_3$ ,  $C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $C(O)OCH_2$ -ciclopropil y  $C(O)OCH(CH_3)$ (ciclopropil); que pueden representarse por las fórmulas siguientes:

5



10

15



20 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es oxadiazolil sustituido con un grupo  $C_{1-4}$  alquil.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es 5-isopropil-[1,2,4] oxadiazol-3-il.

25 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es pirimidinil opcionalmente sustituido por un grupo  $C_{1-4}$  alcoxi.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_1$  es 5-metoxi-pirimidin-2-il.

30 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos donde  $R_2$  es H.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_2$  es  $CH_3$ .

35 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_3$  es  $C_{1-4}$  alcoxi.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_3$  es  $OCH_3$  u  $OCH_2CH_3$ .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_3$  es  $OCH_3$ .

40 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_3$  es OH u  $O-C\equiv CH$ .

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_4$  se selecciona del grupo consistente en H,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F, Cl y  $C\equiv CH$ .

45 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_4$  es  $CH_3$ .

50 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_5$  se selecciona del grupo consistente en  $OCH_2CH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , ciano,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2O$ -ciclopropil,  $NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ ,  $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ , 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il,  $CH_2C(O)N(CH_3)_2$ , 3-metanosulfonyl-acetidin-1-il,  $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $SCH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OH$ ,  $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $SCH_2CH_2CH_3$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $SCH(CH_3)_2$ ,  $S(O)_2CH(CH_3)_2$  y  $CH_2OH$ .

60 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en  $OCH_2CH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , grupo ciano,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2O$ -ciclopropil,  $NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ ,  $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ , 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il,  $CH_2C(O)N(CH_3)_2$ , 3-metanosulfonyl-acetidin-1-il,  $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $SCH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OH$ ,  $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$  y  $S(O)_2NH_2$ .

65 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , grupo ciano,  $CH_2CH_2OH$ ,

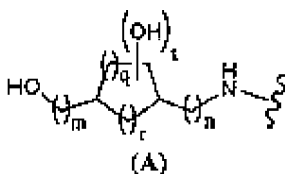
## ES 2 333 824 T4

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, amino, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde R<sub>5</sub> es un grupo distinto a -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> se selecciona del grupo consistente en C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonyl, diC<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida, y fosfonooxi. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es un grupo distinto a -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es un grupo distinto a -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilsulfonyl. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es un grupo distinto a -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es di-C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es un grupo distinto a -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es fosfonooxi.

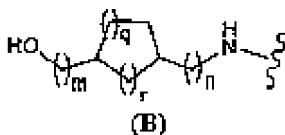
10 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, 3-metanosulfonyl-azetidín-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

20 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde R<sub>5</sub> es un grupo de la Fórmula (A):



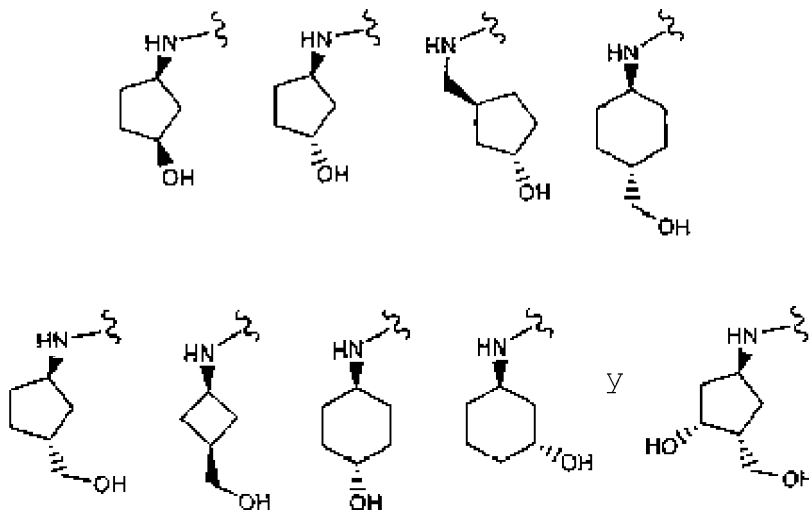
30 en donde "m", "n" y "q" son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; "r" es 0, 1, ó 2; y "t" es 0 ó 1. En algunas realizaciones, "m" y "n" son cada uno independientemente 0 ó 1. En algunas realizaciones, "q" es 0 ó 1 y "r" es 1 ó 2. En algunas realizaciones, "t" es 1. En algunas realizaciones, "t" es 0.

35 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde R<sub>5</sub> es un grupo de la Fórmula (B):



45 en donde, "m", "n", "q" y "r" son tal como En la presente invención se describen, *supra e infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos en donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo consistente en:





## ES 2 333 824 T4

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

5 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

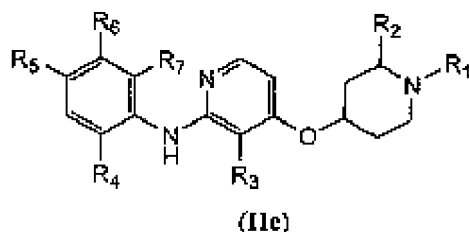
R<sub>6</sub> es H o F; y

10

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIc):

15



25

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

en donde:

30

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

35

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

40 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonyl-acetidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

45

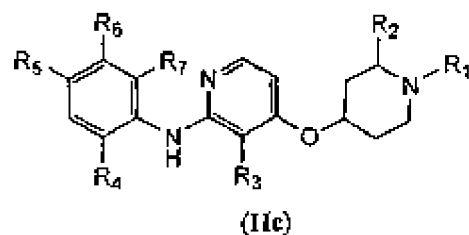
R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

50

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIc):

55



60

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

65

en donde:

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

## ES 2 333 824 T4

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

5 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

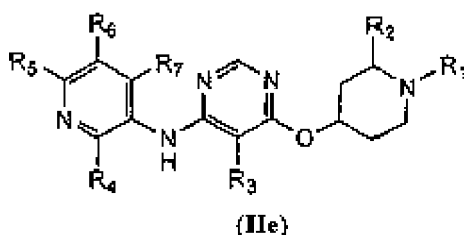
10

R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

15

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIe):



o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

30

en donde:

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

35

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

40

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonyl-acetidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

45

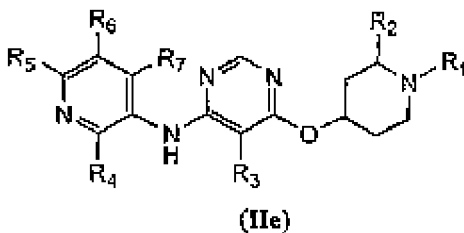
R<sub>6</sub> es H o F; y

50

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIe):

55



65

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

## ES 2 333 824 T4

en donde:

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

5 R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

10

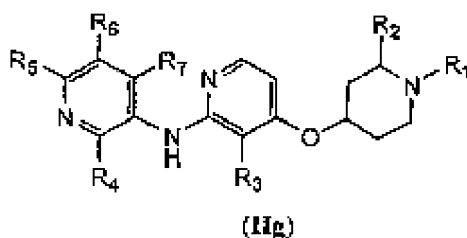
R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

15 R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIg):

20



30

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

en donde:

35

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

40

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F y Cl;

45

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonyl-acetidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

50

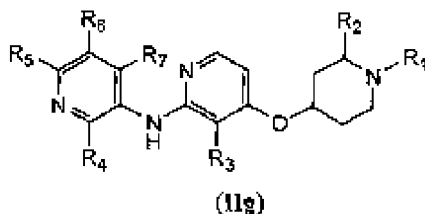
R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

55

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (IIg):

60



65

## ES 2 333 824 T4

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

en donde:

5  $R_1$  es carbo- $C_{1-6}$ -alcoxi sustituido opcionalmente con  $C_{3-5}$  cicloalquil;

$R_2$  es H o  $CH_3$ ;

$R_3$  es  $C_{1-4}$  alcoxi;

10

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F y Cl;

$R_5$  se selecciona del grupo que consiste en  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , grupo ciano,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ , y  $S(O)_2NH_2$ ;

15

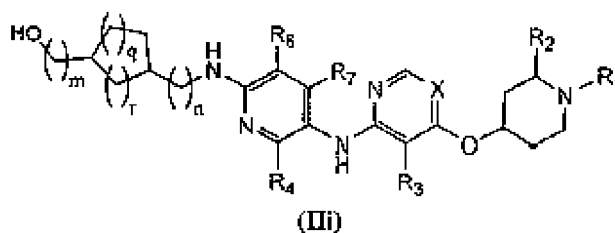
$R_6$  es H o F; y

$R_7$  es H o  $CH_3$ .

20

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos que tienen la Fórmula (III):

25



30

35

o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables;

40

en donde:

“m” y “n” son cada uno independientemente 0 ó 1;

45

“q” es 0 ó 1;

“r” es 1 ó 2;

X es N u O;

50

$R_1$  es carbo- $C_{1-6}$ -alcoxi sustituido opcionalmente con  $C_{3-5}$  cicloalquil;

$R_2$  es H o  $CH_3$ ;

55

$R_3$  es  $C_{1-4}$  alcoxi;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F y Cl;

$R_6$  es H o F; y

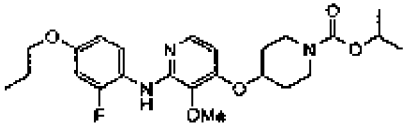
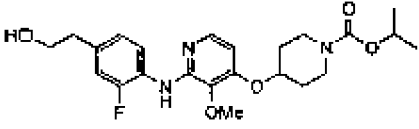
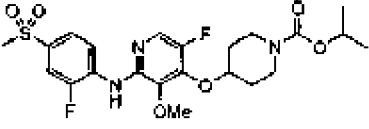
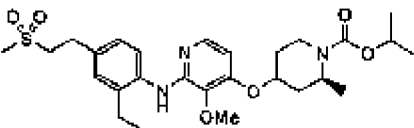
60

$R_7$  es H o  $CH_3$ .

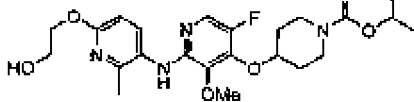
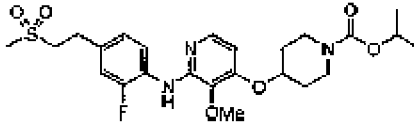
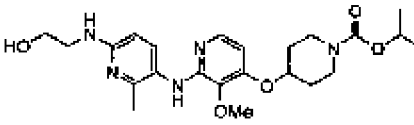
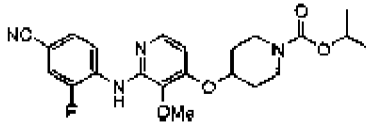

65

ES 2 333 824 T4

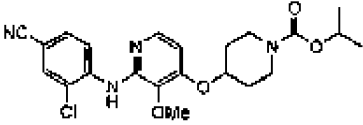
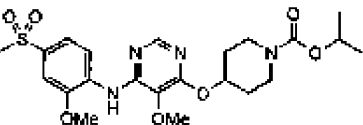
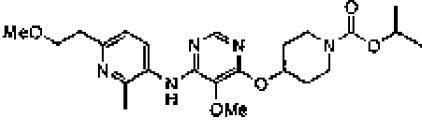
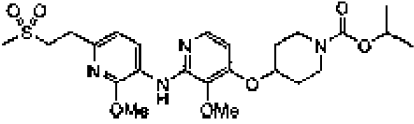
Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del grupo siguiente de la Tabla A:

Compuesto NO.	Estructura	Nombre químico
1		4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxil]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
2		4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
3		4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
4		(S)-4-{2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
5		4-{5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

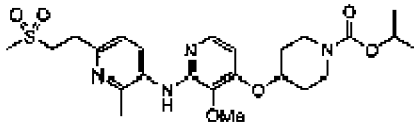
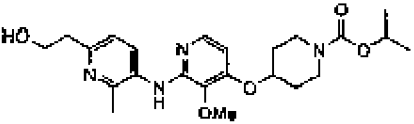
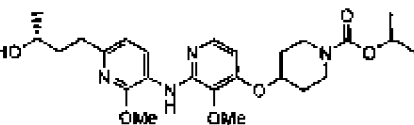
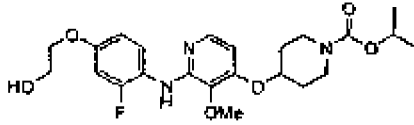
ES 2 333 824 T4

5		
10 15 20 25	6 	4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfoniletil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
30 35 40	7 	4-{2-[6-(2-Hidroxietilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
45 50	8 	4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
55 60	9 	4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

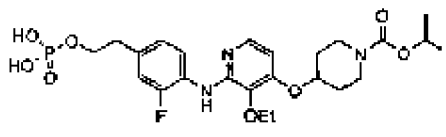
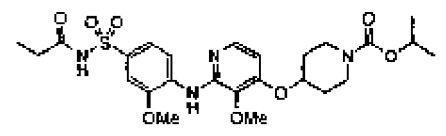
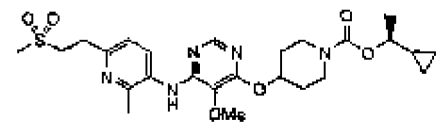
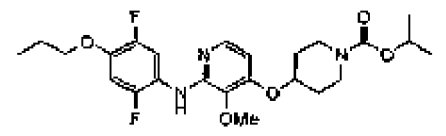
ES 2 333 824 T4

5		
10		<p>4-[6-(4-Metanosulfonyl-2-metoxifenilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
11		<p>4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
12		<p>4-{2-[6-(2-Metanosulfonyl-etil)-2-metoxipiridin-3-ilamino]-3-metoxipiridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
13		<p>4-{2-[6-(2-Metanosulfonyl-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxipiridin-4-</p>

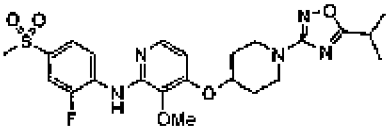
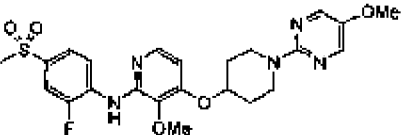
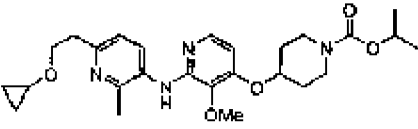
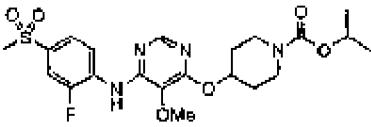
ES 2 333 824 T4

5		<p>iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
10 14 15 20 25 30		<p>4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
35 40 45		<p>(R)-4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
50 55 60		<p>4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

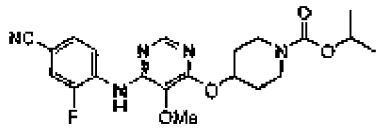
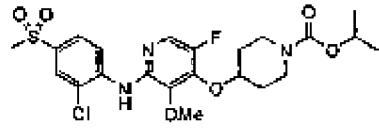
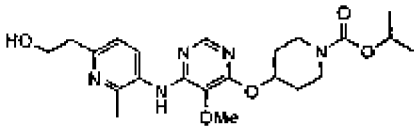
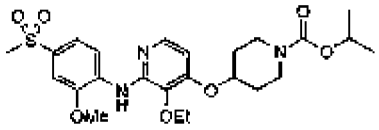
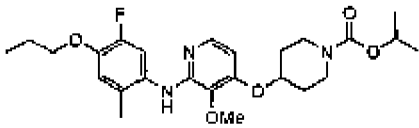
ES 2 333 824 T4

<p>17</p>		<p>4-{3-Etoxi-2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>18</p>		<p>4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>19</p>		<p>(S)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de 1-ciclopropil-etilo</p>
<p>20</p>		<p>4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>21</p>		<p>(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-</p>

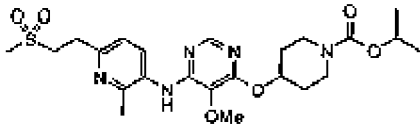
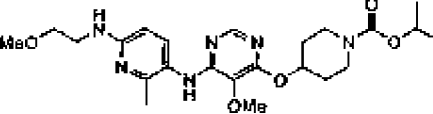
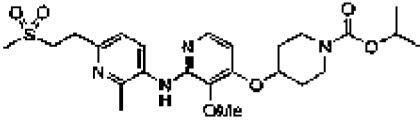
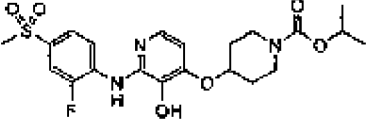
ES 2 333 824 T4

5		piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina
10 15 20	22  	(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina
25 30 35	23  	4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metilpiridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
40 45 50	24  	4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
55 60	25	4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

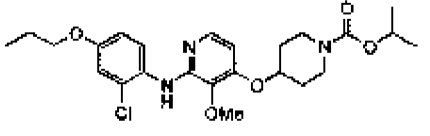
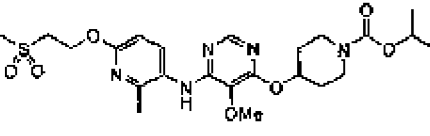
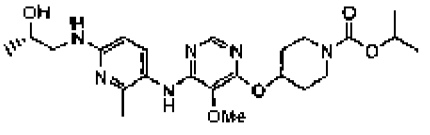
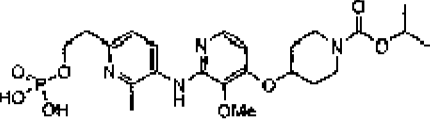
ES 2 333 824 T4

5		
10 15 20	26 	4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1- carboxilato de isopropilo
25 30 35	27 	4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
40 45 50	28 	4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
55 60 65	29 	4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

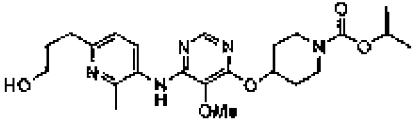
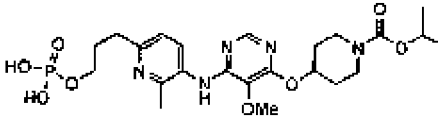
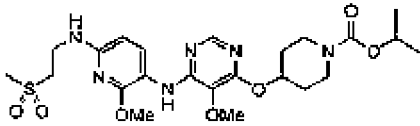
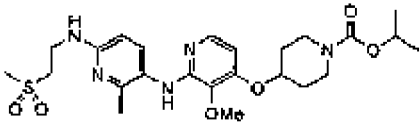
ES 2 333 824 T4

<p>30</p>		<p>4-{6-[6-(2-Metano-sulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>31</p>		<p>4-{5-Metoxi-6-[6-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>32</p>		<p>4-{2-[6-(2-Metano-sulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>33</p>		<p>4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>34</p>		<p>4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

ES 2 333 824 T4

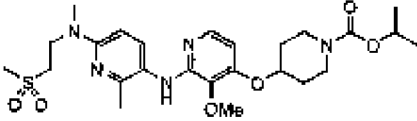
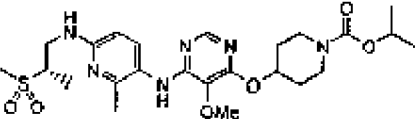
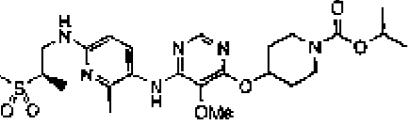
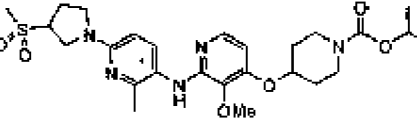
		
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>35</p> 	<p>4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>36</p> 	<p>(S)-4-{6-[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>37</p> 	<p>4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>60</p> <p>65</p>	<p>38</p>	<p>4-{6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de</p>

ES 2 333 824 T4

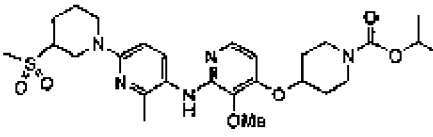
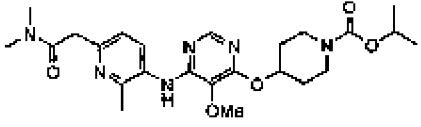
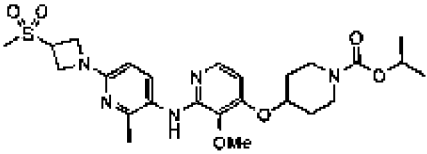
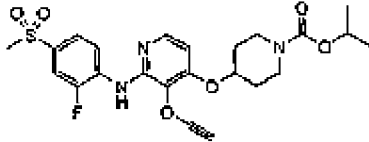
5		isopropilo
10 15 20	39 	4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
25 30 35	40 	4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
40 45 50	41 	4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
55 60	42	4-(2-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-

65

ES 2 333 824 T4

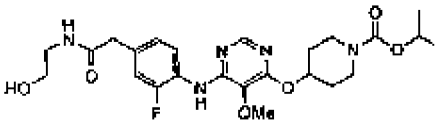
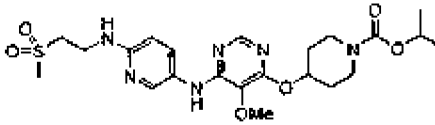
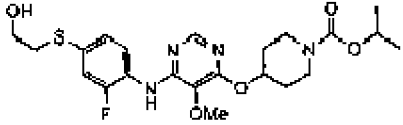
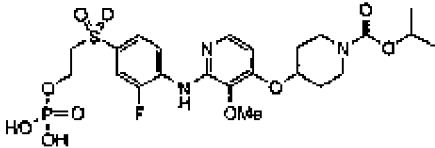
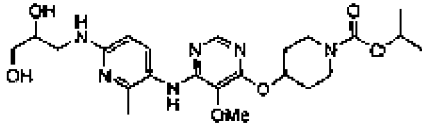
		<p>carboxilato de isopropilo</p>
<p>43</p>		<p>(<i>S</i>)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>44</p>		<p>(<i>R</i>)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>45</p>		<p>4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>46</p>		<p>4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-</p>

ES 2 333 824 T4

5		<p>metoxi-piridin-4-iloxi]- piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
10 15 20	<p>47</p> 	<p>4-[6-(6-Dimetil- carbamoilmetil-2-metil- piridin-3-ilamino)-5-metoxi- pirimidin-4-iloxi]-piperidina- 1-carboxilato de isopropilo</p>
25 30 35	<p>48</p> 	<p>4-{2-[6-(3-Metanosulfonyl- azetidín-1-il)-2-metil-piridin- 3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4- iloxi}-piperidina-1- carboxilato de isopropilo</p>
40 45 50	<p>49</p> 	<p>4-[3-Etíniloxi-2-(2-Fluoro-4- metanosulfonyl-fenilamino)- piridin-4-iloxi]-piperidina-1- carboxilato de isopropilo</p>
55 60	<p>50</p>	<p>4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi- etilcarbamoil)-metil]- fenilamino}-5-metoxi- pirimidin-4-iloxi)-piperidina-</p>

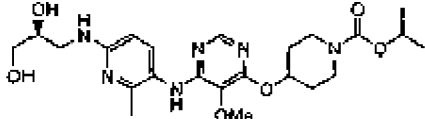
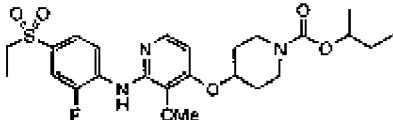
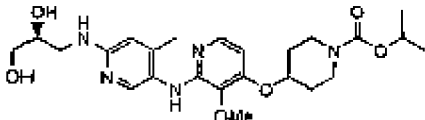
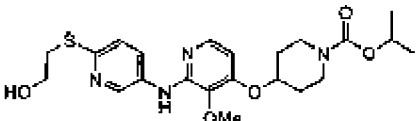
65

ES 2 333 824 T4

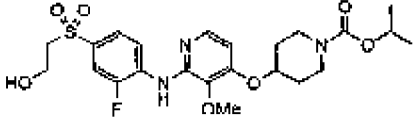
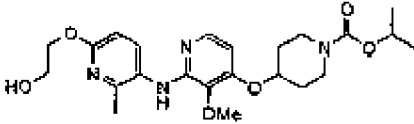
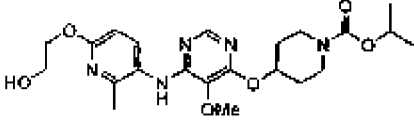
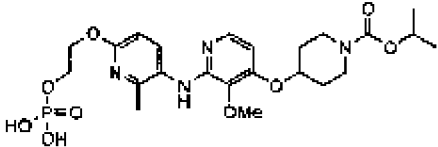
5		1-carboxilato de isopropilo
10 15 20		4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
25 30		4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
35 40 45		4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
50 55 60		4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

65

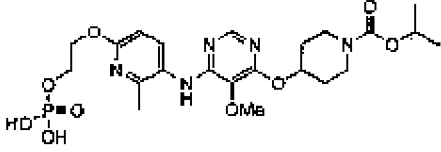
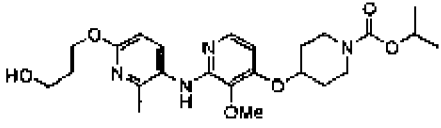
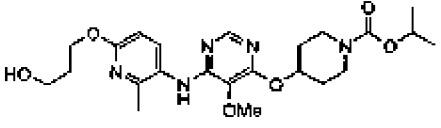
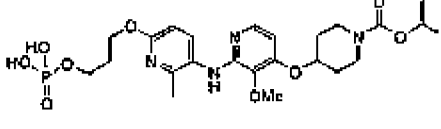
ES 2 333 824 T4

55		(S)-4-{6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
56		4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de sec-butilo
57		4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
58		4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
59		4-{2-[2-Fluoro-4-(2-Hidroxi-

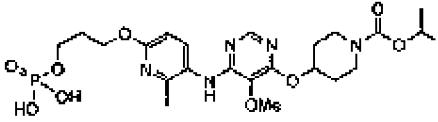
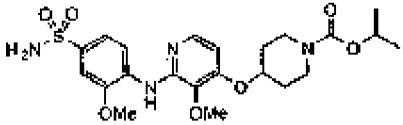
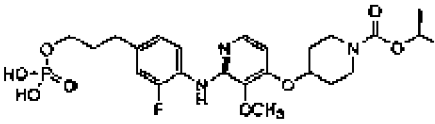
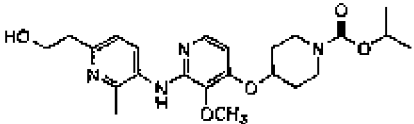

ES 2 333 824 T4

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>etanosulfonil)-fenilamino]-3- metoxi-piridin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>60</p> 	<p>4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2- metil-piridin-3-ilamino]-3- metoxi-piridin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>61</p> 	<p>4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2- metil-piridin-3-ilamino]-5- metoxi-pirimidin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>62</p> 	<p>4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2- fosfonooxi-etoxi)-piridin-3- ilamino]-piridin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>65</p>	<p>63</p>	<p>4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-</p>

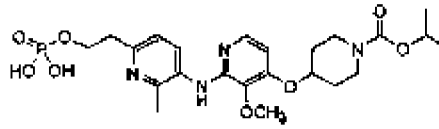
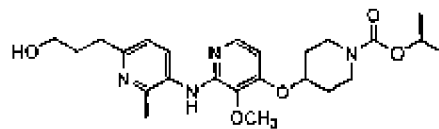
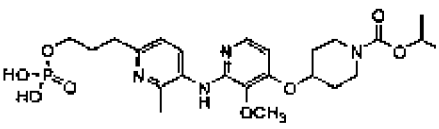
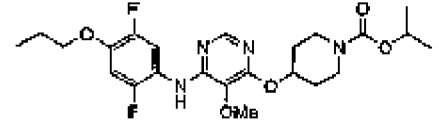
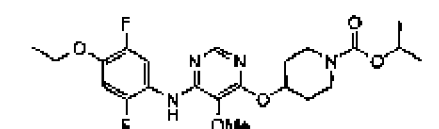
ES 2 333 824 T4

5		<p>fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
64		<p>4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
65		<p>4-{6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
66		<p>4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
67		<p>4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-</p>

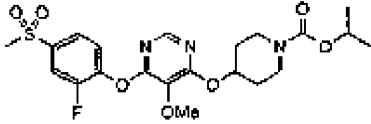
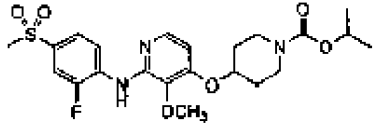
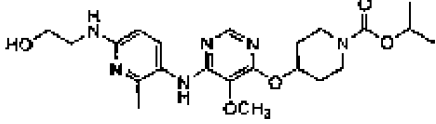
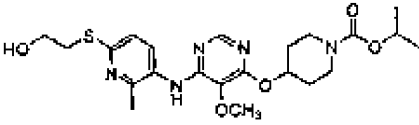
ES 2 333 824 T4

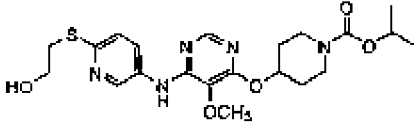
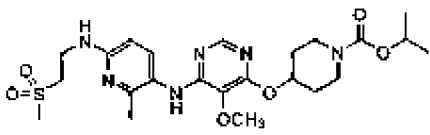
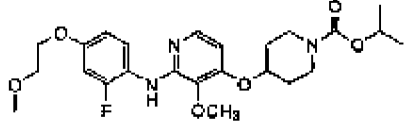
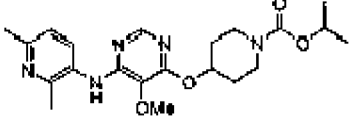
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>20</p> <p>25</p>	<p>68</p> 	<p>4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>69</p> 	<p>4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>45</p> <p>50</p>	<p>70</p> 	<p>4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>71</p> 	<p>4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

ES 2 333 824 T4

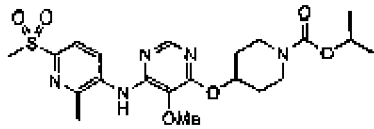
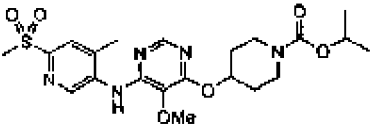
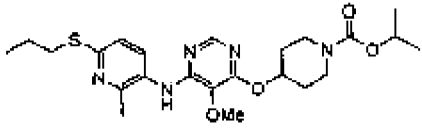
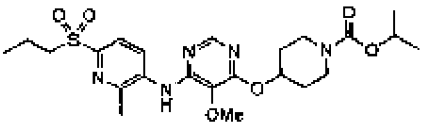
		
72		4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
73		4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
74		4-[6-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
75		4-[6-(4-Etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
76		4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-

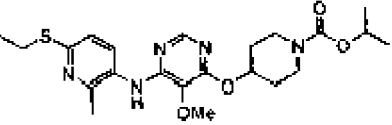
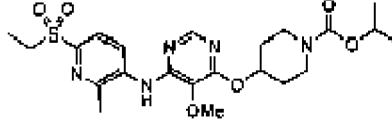
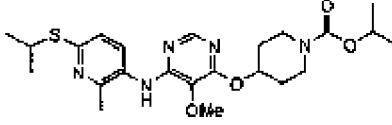
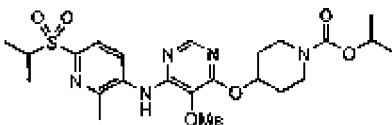
ES 2 333 824 T4

5 10		metoxi-pirimidin-4-iloxi]- piperidina-1-carboxilato de isopropilo
15 20 25	77 	4-[2-(2-Fluoro-4- metanosulfonil-fenilamino)-3- metoxi-piridin-4-iloxi]- piperidina-1-carboxilato de isopropilo
30 35 40	78 	4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)- 2-metil-piridin-3-ilamino]-5- metoxi-pirimidin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo
45 50	79 	4-{6-[6-(2-Hidroxi- etilsulfanil)-2-metil-piridin-3- ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4- iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
55 60 65	80	4-{6-[6-(2-Hidroxi- etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]- 5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}- piperidina-1-carboxilato de isopropilo

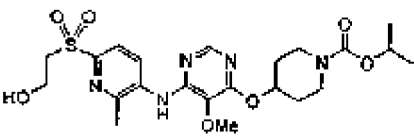
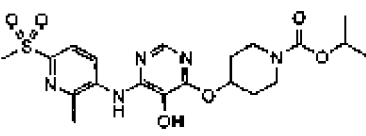
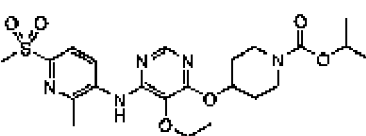
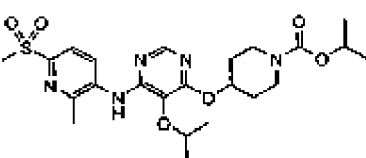
5 10		
15 20 25	<p>81</p> 	<p>4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
30 35 40	<p>82</p> 	<p>4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
45 50 55	<p>83</p> 	<p>4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
60	<p>84</p>	<p>4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-</p>

ES 2 333 824 T4

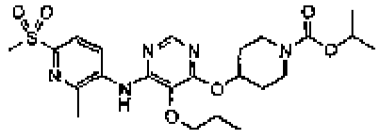
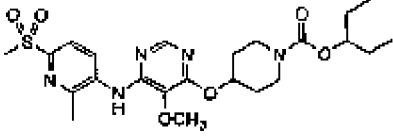
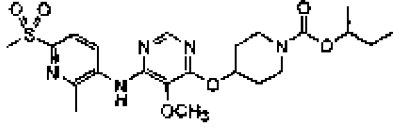
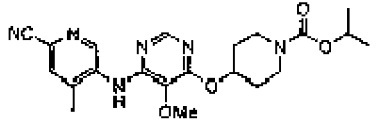

<p>5</p> <p>10</p>		<p>piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>85</p> 	<p>4-[6-(6-Metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>86</p> 	<p>4-[5-Metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>87</p> 	<p>4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonyl)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>60</p> <p>65</p>	<p>88</p>	<p>4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

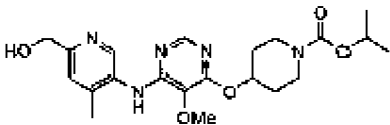
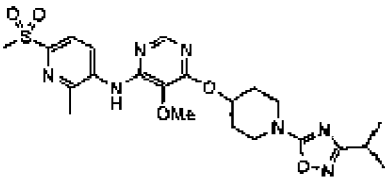
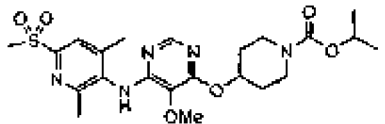
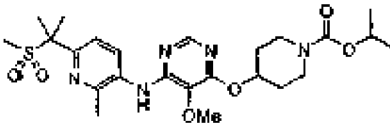
5 10		
89 15 20		4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
90 25 30 35 40		4-[6-(6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
91 45 50 55		4-{5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo
92 60 65		4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-

ES 2 333 824 T4

		<p>carboxilato de isopropilo</p>
<p>93</p>		<p>4-[5-Hidroxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>94</p>		<p>4-[5-Etoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>95</p>		<p>4-[5-Isopropoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
<p>96</p>		<p>4-[6-(6-Metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

ES 2 333 824 T4

5		
10 15 20	<p>97</p> 	<p>4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de 1-etilpropilo</p>
25 30 35	<p>98</p> 	<p>4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de sec-butilo</p>
40 45	<p>99</p> 	<p>4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>
50 55 60	<p>100</p> 	<p>4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo</p>

		
101		{6-[1-(3-Isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)- piperidin-4-iloxi]-5-metoxi- pirimidin-4-il}-6- (metanosulfonyl-2-metil- piridin-3-il)-amina
102		4-[6-(6-Metanosulfonyl-1-2,4- dimetil-piridin-3-ilamino)-5- metoxi-pirimidin-4-iloxi]- piperidina-1-carboxilato de isopropilo
103		4-{6-[6-(1-Metanosulfonyl-1- metil-etil)-2-metil-piridin-3- ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4- iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo los que figuran en la Tabla A, abarcan todas las sales, solvatos, y particularmente hidratos, de los mismos farmacéuticamente aceptables.

#### 55 *Procedimientos sintéticos generales*

La biosíntesis *de novo* de nucleótidos pirimidina proporciona precursores esenciales para múltiples eventos relacionados con el crecimiento en eucariotas superiores. Junto con el ATP, el bicarbonato y la glutamina, los nucleótidos uracilo y citosina son el combustible para la síntesis de ARN, ADN, fosfolípidos, azúcares UDP y glicógeno. Durante las últimas 2 décadas se han realizado considerables progresos en la determinación de los mecanismos por los cuales las pirimidinas celulares se modulan para colmar las necesidades de la célula. Estos estudios apuntan a crecientes evidencias sobre la cooperación entre las vías de señalización celulares claves y elementos básicos del metabolismo celular, y sugieren que estos eventos tienen potencial para determinar destinos celulares distintos, incluyendo el crecimiento, la diferenciación y la muerte.

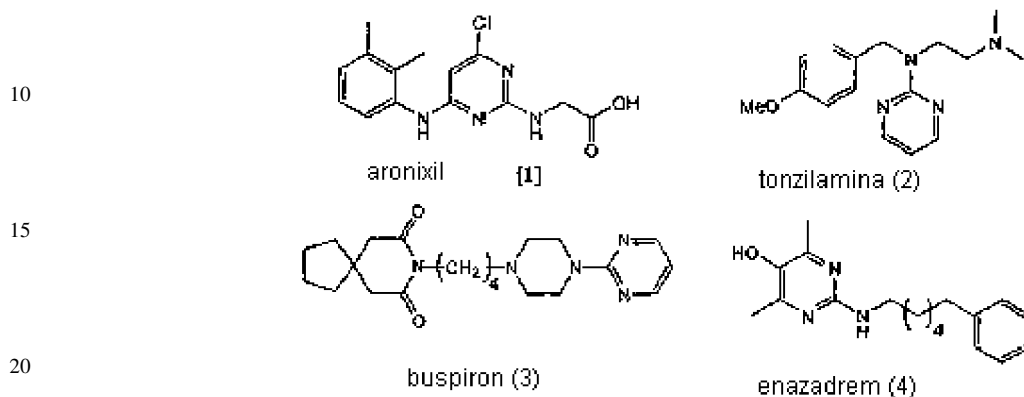
Como resultado de su significación biológica importante en los eucariotas superiores y la utilización del núcleo de pirimidina en diversos fármacos comerciales (Esquema 1) y otros compuestos, pirimidinas y piridinas medicinalmente

## ES 2 333 824 T4

relevantes desempeñan funciones básicas como quimiotipos en las campañas de búsqueda de fármacos. Como una consecuencia directa de ello, existe una abundante literatura científica que describe la construcción sintética, así como la modificación química y la elaboración de estas clases de heterociclos.

5

Esquema 1



25

Los nuevos derivados de piridina y pirimidina sustituidos de la presente invención pueden prepararse mediante diversas manipulaciones sintéticas, todas ellas conocidas por los expertos en la materia de química orgánica sintética. Ciertos procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación estos, los descritos en los esquemas 2-9 tal como se indica en esta sección de la memoria.

30

El intermedio 8 de dicloro sustituido común, utilizado como punto de partida para la síntesis de compuestos de la presente invención, puede prepararse tal como se describe en el Esquema 2a. Ello se logra en dos pasos a partir de di-C<sub>1-6</sub>-alquilmalonato, un di-C<sub>1-6</sub> alquilmalonato particularmente de utilidad es el dietil malonato 5. La ciclación a 4,6-dihidroxipirimidina 7 se logra mediante reacción con de 5 con formamidina en presencia de un alcóxido de metal alcalino, mediante mezcla de malonato y todo o parte de la formamidina con el alcóxido o con el alcóxido y el resto de la formamida. Los reactivos alternativos como la dimetilmalonato, metóxido sódico, formamida en disolventes alcohólicos de bajo peso molecular, incluyendo el metanol, etanol, 2-propanol y otros similares, pueden utilizarse para la síntesis por calentamiento a una temperatura en un intervalo entre aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 90 min seguido por "work up" con ácido mineral. La preparación de dihidroxipirimidinas también puede lograrse utilizando microorganismos como *Rhodococcus* (véase la referencia de el documento WO97008152 A1).

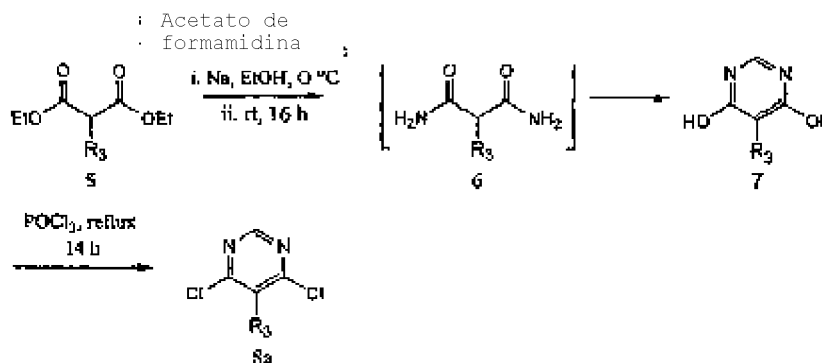
40

Un intermedio utilizado en la preparación de compuestos de la presente invención es el intermedio 8a. La cloración de los anillos en posición 4 y 6 para producir el intermedio 8a puede llevarse a cabo haciendo reaccionar 7 con un reactivo de cloración, como el fosgeno, POCl<sub>3</sub> (para una referencia ver A. Gomtsyan y col., J. Med. Chem. 2002, 45, 3639-3648); cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y por mezclas de los reactivos anteriores incluyendo POCl<sub>3</sub>/POCl<sub>3</sub> a temperaturas de reacción elevadas. La preparación del intermedio 8a se muestra en el Esquema 2a siguiente:

45

Esquema 2

50



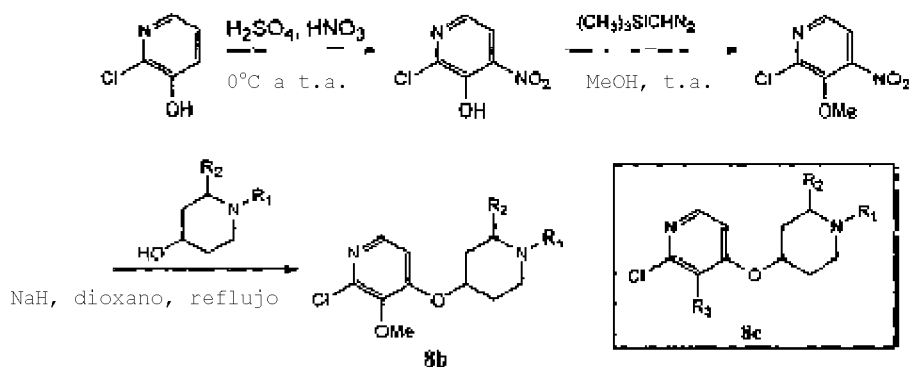
65

Otro intermedio que puede utilizarse en la preparación de compuestos de la presente invención es el Intermedio 8b. La preparación del intermedio 8b puede prepararse tal como se muestra en el Esquema 2b. La nitración de 2-cloro-3-hidroxi piridina proporciona 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol. El hidroxilo puede protegerse con un grupo adecuado para

## ES 2 333 824 T4

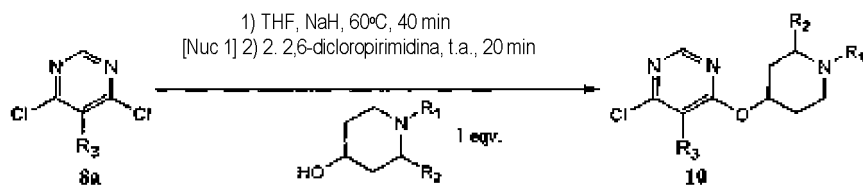
utilizar durante los restantes pasos del esquema o el grupo hidroxilo puede alquilarse, por ejemplo, metilarse utilizando TMS diazometano para producir 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina. La sustitución nucleofílica del grupo nitro con una 4-hidroxil piperidina puede proporcionar el Intermedio 8b. Mediante la utilización de pasos similares, puede prepararse el intermedio 8c.

Esquema 2b

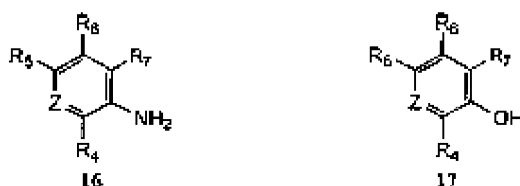


Las reacciones de sustitución aromática termal convencional de aminas y alcoholes con pirimidinas halogenadas se ha documentado extensamente (véase por ejemplo, A.G. Arvanitis y col., J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805-818 y las referencias en ella incluidas). Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) de las pirimidinas halogenadas deficientes en electrones son generalmente rápidas y de alto rendimiento. Sin embargo, en ciertos casos, tales como heterociclos halogenados ricos en electrones o neutros, se logra una sustitución exitosa por calentamiento prolongado. Para facilitar una entrada rápida en muchos de los compuestos de la invención se utilizó la síntesis por microondas (Esquemas 3 y 4). El sintetizador Smith de Personal Chemistry es un instrumento de calentamiento de campo focalizado disponible comercialmente que proporciona unas condiciones más seguras y uniformes para la realización de las reacciones de sustitución catalizadas por bases tal como se muestra en el Esquema. Las bases utilizadas para dichas conversiones incluyen las aminas terciarias, tales como la trietilamina, la base de Hunig (es decir, diisopropil-etilamina), N-metilmorfolina y similar. Alternativamente, un experto en la materia puede utilizar hidruros de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino (tales como  $Li_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  y similares), un hidrogenocarbonato de metal alcalino (tales como el  $LiHCO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $KHCO_3$  y similares). Los disolventes adecuados incluyen el disolvente de éter, tal como el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares. Los tiempos de reacción para acceder a los intermedios típicos, como el intermedio 10, pueden variar entre aproximadamente 300 s y aproximadamente 3000 s y cuando se utilizan procedimientos térmicos convencionales el tiempo puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 120 min.

Esquema 3



Los procedimientos para la conversión de la piridina y la pirimidina 10 monosustituidas intermedias se muestran en el Esquema 4. Un procedimiento incluye la utilización de aminaciones catalizadas por paladio. La estrategia sintética ha emergido como una herramienta poderosa para la síntesis de aril y heteroaril anilinas sustituidas en los últimos tiempos (para referencias véase S. L. Buchwald., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131 y las referencias citadas). Se pueden realizar reacciones adicionales utilizando una amina sustituida adecuadamente (intermedio 16) o alcohol (intermedio 17)

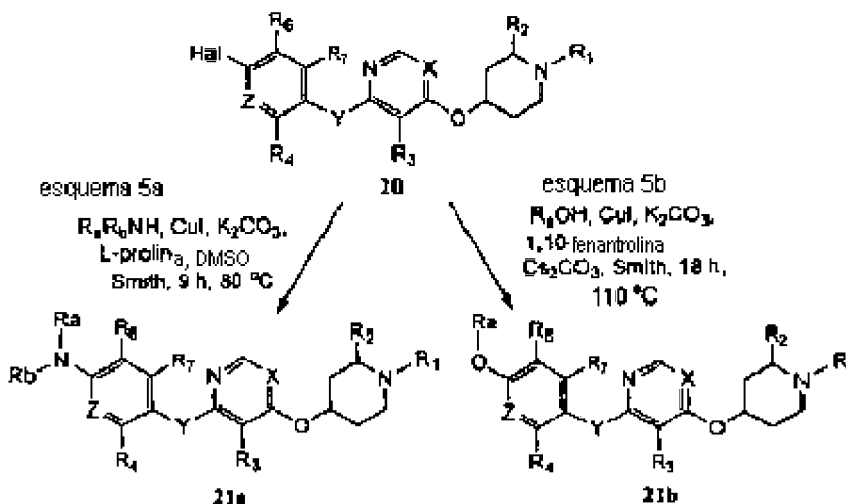




# ES 2 333 824 T4

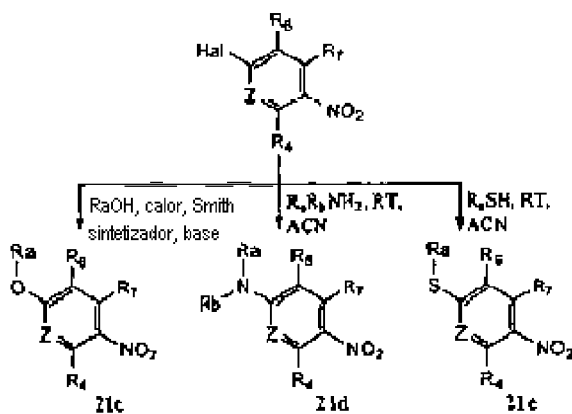
la utilización, por ejemplo, de CuI 10% molar, 1-10-fenantrolina 20% molar, 2 equivalentes de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a 110°C durante 18 h, con una sustitución de yodo en el producto intermedio 20 (Esquema 5b).

Esquema 5

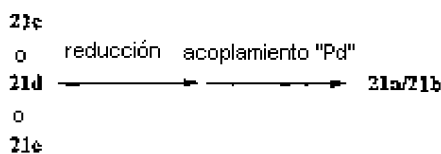


Alternativamente, los compuestos de las fórmulas 21a y 21b también se prepararon tal como se ilustra en el Esquema 5c.

Esquema 5c



Este procedimiento es particularmente útil cuando R3 es un grupo alcoxi. Pueden introducirse diversos compuestos alcohol, amina y tiol dando como resultado el grupo R5 para proporcionar productos los intermedios 21c, 21d y 21e. Los intermedios 21c, 21d y 21e pueden a continuación reducirse a las aminas correspondientes y acoplarse por último para producir los compuestos de la presente invención. Los procedimientos de acoplamiento incluyen los descritos en los Esquemas 4a a 4d, *supra*.



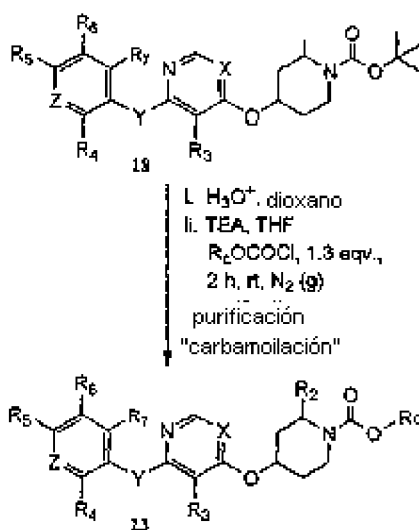
## ES 2 333 824 T4

Una sustitución particular para los productos intermedios 12, 13, 14 y 15 es cuando  $R_1 = C(O)O-C_{1-6}$  alquil, en donde el alquil se sustituye opcionalmente tal como se describe aquí. Los uretanos de este tipo pueden prepararse directamente a partir de los productos intermedios descritos en los Esquemas 3 y 4 si  $R_1 = H$ . En algunas realizaciones, la utilización de un grupo protector de nitrógeno adecuado (tal como 'Boc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc y similares) puede ser necesaria durante la modificación química del núcleo. La desprotección puede lograrse utilizando reactivos estándares familiares para los expertos en la materia (estos pueden incluir TFA, ácido mineral, Paladio/gas hidrógeno y similares en un sistema de disolvente alcohólico o de éter elegido entre metanol, etanol, *tert*-butanol, THF, 1,4-dioxano y similares). En el caso en el que la molécula diana contiene 2 grupos protectores, puede adoptarse una estrategia de protección octogonal. La amina secundaria desprotegida ( $R_1 = H$ ) puede a continuación modificarse de acuerdo con ello.

Los esquemas 6 y 7 muestran tales químicas en donde la generación de un carbamato puede producirse mediante la utilización de una reacción adecuada en presencia de una base, por ejemplo, una base de amina terciaria, tal como TEA, DIEA y similares, un sistema de disolventes inertes.

Tal como se muestra en el esquema 6, el Uretano 23 puede obtenerse mediante una reacción de uretano utilizando  $R_cOC(O)$ -haluro (en donde  $R_c$  es  $C_{1-6}$ -alquil opcionalmente sustituido tal como se describe aquí, y el haluro es el cloro, bromo, o yodo, particularmente útil es el cloro) en un disolvente inerte con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como el carbonato sódico, carbonato potásico y similares), un hidrogenocarbonato de metal alcalino (tal como el hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares), un hidróxido alcalino (como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares), una amina terciaria (como la *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como la piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina), y similares).

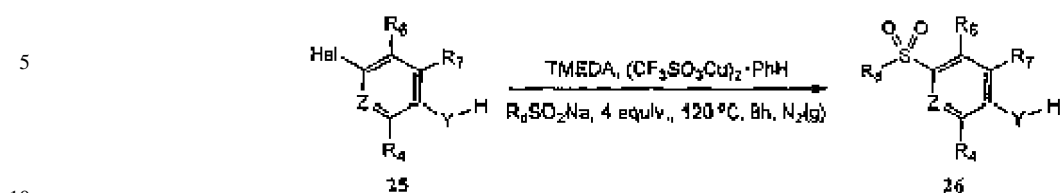
Esquema 6



El disolvente inerte incluye los disolventes de halohidrocarburos inferiores (tal como el diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), los disolventes de éter (tales como el tetrahydrofurano, dioxano, y similares), los disolventes aromáticos (tales como el benceno, tolueno, y similares), o los disolventes polares (tales como la *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y similares). La temperatura de reacción se halla en un intervalo de aproximadamente  $-20^{\circ}C$  a  $120^{\circ}C$ , preferentemente de aproximadamente  $0^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ .

El Esquema 7 muestra la síntesis de aril/hetero-alquil sulfonas 26 que se utilizan como bloques de construcción aril en el Esquema 4 de la presente invención. Los procedimientos comunes para la preparación de estas sulfonas incluyen la oxidación de sulfuros utilizando un agente de oxidación (es decir,  $H_2O_2$ ) o la sulfonación de arenos utilizando haluros de aril sulfonilo o ácidos aril sulfónicos en presencia de un catalizador de ácido fuerte (véase para una referencia general: *The organic chemistry of sulfur*; Oae S., Ed., Plenum Press: New York, 1977). La conversión óptima al areno opcionalmente 2,5-disustituido 26 se logró térmicamente, siendo Hal preferentemente yodo con 5% molar de  $(CuOTf)_2 \cdot PhH$  y 10% molar de *N,N'*-dimetiletilendiamina en DMSO por el procedimiento de Wang y col., (véase la referencia Wang Z., Baskin J.M., *Org. Lett.*, 2002, 4, 25, 4423-4425). En algunas realizaciones,  $R_4$  y  $R_6$  son cada uno independientemente H, halógeno, o  $C_{1-6}$  alquil;  $R_7$  es H; Hal=Br, I; y Y=O o NH.

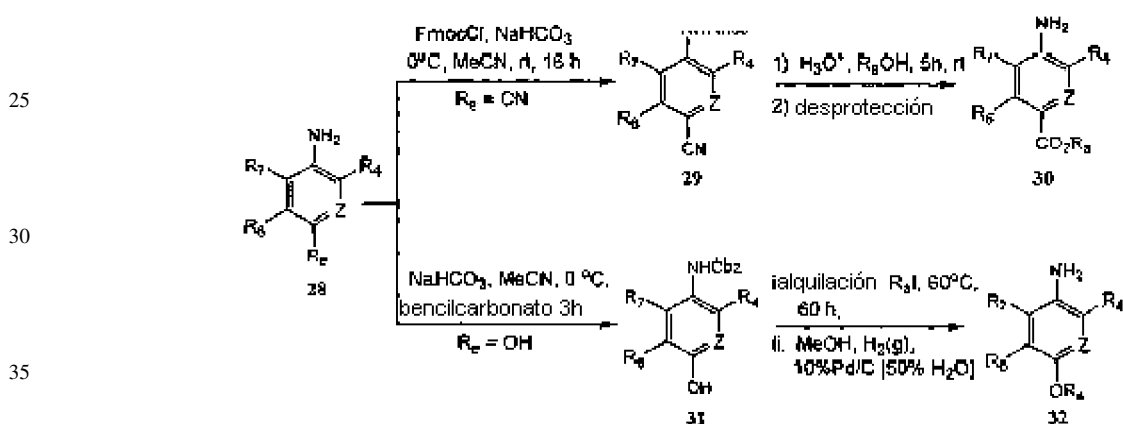
Esquema 7



15

Los procedimientos sintéticos orgánicos estándares alternativos pueden utilizarse para introducir sustituyentes alternativos en el componente Ar. En un ejemplo, en donde el átomo de unión es Y=NH, la manipulación puede llevarse a cabo mediante la protección de la función amino anilina utilizando los pasos de protección y desprotección estándar de FmocCl y CbzCl conocidas por los expertos en la materia (Esquema 8, en donde R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el mismo significado que el descrito aquí) y posteriormente utilizando la anilina desprotegida en los pasos siguientes, tales como los descritos en el Esquema 4. En algunas realizaciones de la invención, R<sub>4</sub> es un grupo halógeno y R<sub>5</sub> es H o un halógeno.

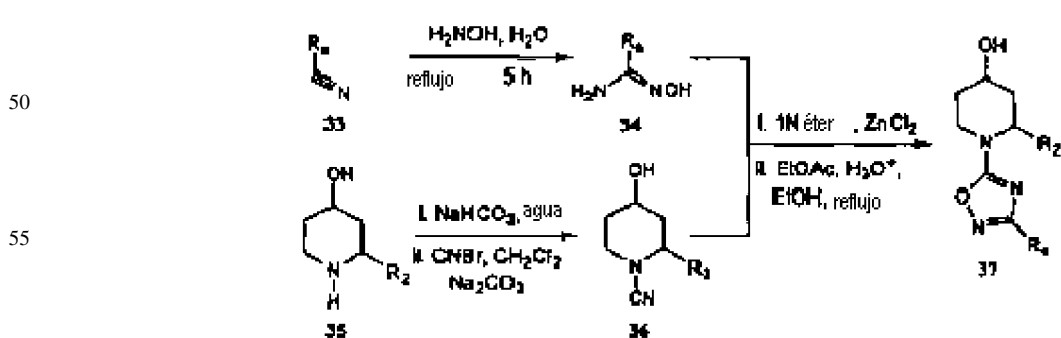
Esquema 8



40

La síntesis de la variante 3,5-oxadiazolil se muestra en el esquema 9. El acoplamiento catalizado por cloruro de zinc (II) de la amidoxima 34 con la 4-hidroxipiperidina, CNBr derivado 36 dio como resultado el bloque de construcción 37 después de “work-up” ácido, que se utilizó posteriormente en secuencias de reacción tal como se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 9



60

Pueden requerirse grupos protectores para diversas funciones durante la síntesis de algunos de los compuestos de la invención. Por consiguiente, los grupos protectores representativos que son adecuados para una gran variedad de transformaciones sintéticas se describen en Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>o</sup> edición, John Wiley & Sons, New York, 1999.

65

La presente invención también abarca los diastereómeros, así como los isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros que incluyen las mezclas racémicas, así como los enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de una asimetría estructural en ciertos compuestos de la presente invención. La separación

de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se logra mediante la aplicación de diversos procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia.

#### *Indicaciones y procedimientos de tratamiento*

5

Además de los usos beneficiosos anteriormente descritos para los compuestos de la presente invención, los compuestos son útiles en el tratamiento de otras enfermedades. Entre ellas, sin por ello limitarse, las que se incluyen a continuación.

10 Las patologías más significativas en la diabetes Tipo II son la deficiencia en la señalización de insulina en sus tejidos diana ("resistencia a la insulina") y la incapacidad de las células productoras de insulina del páncreas para segregar una cantidad apropiada de insulina en respuesta a una señal hiperglicémica. Las terapias actuales para el tratamiento de éstas últimas, incluyen inhibidores de los canales de potasio sensibles al ATP en las células  $\beta$  que ocasionan la liberación de la insulina endógena almacenada o bien la administración de insulina exógena. Con ninguna de ellas se  
15 consigue la normalización adecuada del nivel de glucosa en sangre y ambas terapias presentan el riesgo de inducir hipoglicemia. Por ello, ha existido un gran interés en el desarrollo de fármacos que ejerzan su acción en dependencia con la glucosa, es decir, potenciadores de la señalización de la glucosa. Los sistemas de señalización fisiológica, cuya función de esta manera está bien caracterizada e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través de sus receptores afines acoplados a proteína G estimulando la producción de cAMP en las células  $\beta$  pancreáticas. El aumento del cAMP no parece que resulte en la estimulación de la liberación de insulina durante el estado de ayuno o preprandrial. Sin embargo, se modifican una serie de dianas bioquímicas de señalización de cAMP, incluyendo el canal de potasio sensible al ATP, canales de potasio sensibles al voltaje y la maquinaria exocitótica, de forma que la respuesta secretora de insulina al estímulo de glucosa postprandrial aumenta de manera destacada. Por consiguiente, los agonistas de nuevos GPCRs de células  $\beta$ , que funcionan de manera similar, incluyendo  
20 RUP3, estimularían también la liberación de insulina endógena y consiguientemente inducirían la normoglicemia en la diabetes Tipo II.

Así mismo se ha establecido que el aumento del cAMP, por ejemplo como resultado de la estimulación del GLP1, promueve la proliferación de las células  $\beta$ , inhibe la muerte de las células  $\beta$  y por tanto aumenta la masa del islote.  
30 Este efecto positivo en la masa de células  $\beta$  es de esperar que resulte beneficioso en ambos tipos de diabetes tanto en la que se produce insulina de forma insuficiente, Tipo II, como en la Tipo I, en la que las células  $\beta$  se destruyen como consecuencia de una respuesta inmune inadecuada.

Algunos GPCRs de células  $\beta$ , incluyendo RUP3, también están presentes en el hipotálamo donde modulan el hambre, la saciedad, disminuyen la ingesta de alimentos, controlando o disminuyendo el peso y el gasto energético. Por tanto, según su función en el circuito hipotalámico, los agonistas o agonistas inversos de estos receptores mitigan el hambre, promueven la saciedad y finalmente modulando el peso.

Así mismo, está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa en otros sistemas fisiológicos. Por tanto frecuentemente se codesarrollan múltiples trastornos (por ejemplo diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el "Síndrome X") o enfermedades secundarias que se desarrollan claramente de forma secundaria a la diabetes (por ejemplo, la enfermedad renal, la neuropatía periférica). Por tanto es de esperar que un tratamiento efectivo de la diabetes resulte a su vez beneficioso  
45 para dichos trastornos interconectados.

En algunas realizaciones de la presente invención, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperlipemia, diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, diabetes idiopática Tipo I (Tipo Ib), diabetes latente autoinmune de adultos (LADA), diabetes temprana Tipo II (EOD), diabetes atípica de aparición juvenil (YOAD), diabetes de aparición en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad coronaria del corazón, accidente cerebrovascular, restenosis después de la angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandrial, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad coronaria del corazón, angina de pecho, trombosis, arterosclerosis, infarto de miocardio, ataques de isquemia transitorios, apoplejía, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa plasmática en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y tejido conectivo, ulceraciones en el pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular.

En la presente invención se describen procedimientos para el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo en un individuo que comprende la administración al individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se describe aquí o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo

es la diabetes Tipo II. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperglicemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes Tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la dislipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es el síndrome X. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre.

En la presente invención se describen los procedimientos de disminución en la ingesta de alimentos de un individuo que comprenden la administración al individuo con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre.

En la presente invención se describen procedimientos para inducir la saciedad en un individuo que comprenden la administración al individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre.

En la presente invención, se describen procedimientos de control o disminución de la ganancia en peso de un individuo que comprenden la administración al individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a procedimientos en los que el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

En la presente invención se describen procedimientos de modulación del receptor RUP3 en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto según cualquier reivindicación de la 1 a la 127. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista. En algunas realizaciones el compuesto es un agonista inverso. En algunas realizaciones, el compuesto es un antagonista. En algunas realizaciones, la modulación del receptor RUP3 es un tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo y las complicaciones del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes Tipo I, la diabetes Tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperglicemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la dislipidemia. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es el síndrome X. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es el hombre.

En la presente invención se describen procedimientos para modular el receptor RUP3 en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, donde la modulación del receptor RUP3 reduce la ingesta de alimentos del individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

En la presente invención se describen procedimientos de modulación del receptor RUP3 en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, donde la modulación del receptor RUP3 induce la saciedad en un individuo.

En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

En la presente invención se describen procedimientos de modulación del receptor RUP3 en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, donde la modulación del receptor RUP3 controla o reduce la ganancia de peso en un individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones el hombre tiene un índice de

masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto tal como se describe aquí, para la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el metabolismo es la diabetes Tipo II, la tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto tal como se describe aquí, para la producción de un medicamento para su uso en la reducción de la ingesta de alimentos de un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto tal como se describe aquí, para la producción de un medicamento para su uso en la inducción de la saciedad de un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 a aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 a aproximadamente 45.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto tal como se describe aquí, para la producción de un medicamento para su uso en el control o la reducción de la ganancia de peso de un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es el hombre. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de 18,5 a 45. En algunas realizaciones, el hombre tiene un índice de masa corporal de 30 a 45. En algunas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal de 35 a 45.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, tal como se describe aquí, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

#### *Composición farmacéutica y sales*

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (Ia) o cualquier fórmula descrita aquí, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (Ia) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un procedimiento de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto según cualquiera de las realizaciones de compuesto descritas aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, habitualmente mediante la mezcla del compuesto o compuestos activos con líquidos o con vehículos sólidos divididos en partículas finas, o ambos, en las proporciones requeridas, y a continuación, si es necesario, se da a la mezcla resultante la forma deseada.

55 Los excipientes convencionales, tales como agentes de unión, rellenos, agentes humectantes adecuados, lubricantes en tableta, y desintegrantes pueden utilizarse en tabletas y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, soluciones acuosas o oleosas y jarabes. De forma alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvos secos que pueden reconstituirse antes de su uso, con agua o con otros vehículos líquidos adecuados. Se pueden añadir a las preparaciones líquidas aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluidos aceites alimentarios), conservantes, aromatizantes y colorantes. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse por disolución de un compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando por filtración la solución resultante antes de llenar y sellar el vial o ampolla adecuadas. Estos son unos pocos ejemplos de los muchos procedimientos apropiados de preparación de formas de dosificación conocidos en la técnica.

65 Un compuesto de la presente invención puede ser formulado en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas bien conocidas en la materia. Por otro lado, los vehículos farmacéuticamente aceptables, además de aquellos que se han mencionado aquí, son bien conocidos en la materia; como ejemplo, véase Remington, Ciencia y Práctica de la Farmacia, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams y Wilkins, (Editor: Gennaro, A. R., y col.).

Aunque es posible que, para su uso en el tratamiento, un compuesto de la presente invención se pueda, en un uso alternativo, administrar como un producto químico crudo o puro, es preferible, sin embargo, presentar el compuesto o principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la invención proporciona además formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. El vehículo o vehículos deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no demasiado perjudiciales para el receptor.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación, insuflación o parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada mediante la presentación del fármaco para la absorción de una manera eficaz con un mínimo de degradación del fármaco. Habitualmente, los parches transdérmicos comprenden una capa impermeable posterior, un único adhesivo sensible a la presión y una capa protectora extraíble con un envoltorio desechable. Los expertos en la materia comprenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para la fabricación de parches transdérmicos con el rendimiento deseado según sean los requerimientos del técnico.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyente convencionales, se pueden colocar por tanto en forma de formulaciones farmacéuticas y dosificación unitaria de las mismas, y en dicha forma se pueden utilizar como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, para uso oral, o en forma de supositorios para administración por vía rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles por vía parenteral (incluida la subcutánea). Estas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del principio activo proporcional al rango de dosificación diaria pretendida a utilizar.

Para su administración oral, la composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, suspensión o líquido. Preferiblemente, la composición farmacéutica se fabrica en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad concreta de principio activo. Ejemplos de dichas dosificaciones unitarias son cápsulas, tabletas, polvos, gránulos o suspensiones, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como la celulosa cristalina, derivados de la celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; y con lubricantes como, tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo se puede administrar también por inyección como un composición en la que, por ejemplo, una solución salina, dextrosa o agua se pueden utilizar como vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor RUP3. El término “principio activo” se define en el contexto de una “composición farmacéutica” y significa un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, de forma opuesta a “principio inactivo” que indicaría en general que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

La dosis, cuando se utilizan los compuestos de la presente invención, puede variar dentro de unos límites amplios, y como es costumbre y es conocido por el médico, se ajusta a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar, de las condiciones del paciente, o del compuesto empleado o de si se va a tratar o realizar una profilaxis de una enfermedad en fase aguda o crónica o de si el compuesto de la presente invención se administra al mismo tiempo que otros compuestos activos. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2.500 mg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,000 mg, de 0,001 a aproximadamente 500 mg, de 0,001 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 a 100 mg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se estiman como necesarias cantidades relativamente grande, por ejemplo, 2, 3 ó 4 dosis. Dependiendo del individuo y según se considere apropiado por el médico o cuidador del paciente, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto con respecto a las dosis descritas aquí.

La cantidad de principio activo, o de una sal o derivado de la misma activo, que se requiere para el tratamiento variará no sólo según la sal particular seleccionada, sino también según la ruta de administración, la naturaleza de la condición que se va a tratar, la edad y la condición del paciente y en último extremo, queda a discreción del médico que asiste al paciente o del clínico. En general, los expertos en la materia saben cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, habitualmente en un modelo animal, a otro, tal como un humano. Habitualmente, los modelos animales incluyen, pero sin limitación, modelo de diabéticos de roedores, tal como se describe en el Ejemplo 5, *infra* (así como otros modelos animales conocidos en la materia, tales como los descritos en Redd y Scribner en Diabetes, Obesidad y Metabolismo, 1, 1999, 75-86). En algunas circunstancias, estas extrapolaciones se pueden

basar simplemente en el peso del animal en el modelo respectivo en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente con un hombre, aunque, frecuentemente, estas extrapolaciones no están basadas simplemente en los pesos, sino que, en cambio, incorporan una variedad de factores. Entre los factores representativos se incluyen, pero sin limitación, tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular utilizado, si se utiliza un sistema de liberación de fármacos, si se trata o se realiza la profilaxis de un estado patológico agudo o crónico o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. La pauta de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona según el conjunto de factores citados arriba. Por tanto, la pauta de dosificación real utilizada puede variar ampliamente y, por tanto, puede desviarse de una pauta de dosificación preferida y un experto en la materia reconocerá que la dosificación y la pauta de dosificación fuera de estos intervalos habituales se pueden evaluar y, cuando sea apropiado, se pueden utilizar en los métodos de la presente invención.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente como una dosis única o dividida en dosis administradas en los intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres o cuatro o más subdosis por día. Las propias subdosis pueden dividirse además, por ejemplo, en un número de administraciones discretas libremente espaciadas. La dosis diaria se pueden dividir, especialmente cuando son cantidades relativamente grandes y se administran según se estime apropiado, en varias partes, por ejemplo 2, 3 ó 4 administraciones. Si se considera apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Como será obvio para los expertos en la materia, las siguientes formas de dosificación pueden comprender como componente activo, un compuesto de la invención o a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, se seleccionan vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que pueden ser, sólidos, líquidos o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvo, tabletas, pastillas, cápsulas, píldoras, supositorios y gránulos dispersables. Los vehículos sólidos pueden ser una o más sustancias que pueden actuar como agentes diluyentes, aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de las tabletas, o material para encapsulado.

Como polvo, el vehículo es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

Como tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y están compactados con la forma y tamaño deseados.

El polvo y las tabletas pueden contener cantidades en porcentaje variables del compuesto activo. Una cantidad representativa, en polvo o tableta, puede contener de 0,5 a aproximadamente el 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un experto en la materia sabría cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los vehículos adecuados para polvos y tabletas son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la cera de bajo punto de fusión, la manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo junto con el material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el compuesto activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo que está por tanto asociado con e mismo. DE forma similar, también se incluyen píldoras y pastillas de chupar. Pueden utilizarse tabletas, polvos, cápsulas, pastillas, píldoras y pastillas para chupar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, se funde en primer lugar cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa en el mismo por agitación de forma homogénea. La mezcla fundida homogénea se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y así se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores, que contienen además del principio activo, vehículos conocidos en técnica por ser apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o acuosa de propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas por inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean de forma convencional aceites estériles fijados como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave

## ES 2 333 824 T4

fijado, incluidos monoglicéridos o diglicéridos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, son útiles en la preparación de inyectables.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden, por tanto, formularse para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyecciones, por ejemplo, inyección por bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerellenadas, pequeños volúmenes para infusión o recipientes con multidosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas de suspensión, solución o emulsión en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por el aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución, para la constitución con un vehículo adecuado farmacéuticamente, por ejemplo el agua estéril apirógena, antes de su uso.

15 Las formulaciones acuosas adecuadas para su uso oral pueden prepararse por disolución o suspensión del componente activo en agua y la adición de colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

20 Las suspensiones acuosas adecuadas por su uso oral pueden prepararse por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosas, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión conocidos.

25 También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Las formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

30 Para la administración tópica a través de la epidermis, el compuesto de invención se puede formular como pomadas, cremas, lociones o parches transdérmicos.

35 Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, de suspensión, espesantes y colorantes.

40 Las formulaciones adecuadas para su administración tópica por la boca, incluyen pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

45 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma de dosis única o múltiple. En el caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede conseguir mediante la administración al paciente de un volumen apropiado predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador esto se consigue por medio de una bomba pulverizadora atomizante dosificada.

50 La administración por el tracto respiratorio también puede conseguirse por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo, como aerosoles nasales o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un pulverizador, nebulizador, nebulizador con bomba, aparato de inhalación, inhalador con dosificador, o inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención como aerosoles pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su preparación, por ejemplo, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas utilizando aditivos habituales, por ejemplo bencil alcohol u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para el aumento de la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes o otros, y, si es apropiado, propelentes habituales, incluyendo, por ejemplo, dióxido de carbono, CFCs, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol puede contener también de manera conveniente un tensoactivo, tal como la lectina. La dosis del compuesto puede controlarse mediante la disposición de una válvula dispensadora.

55 En las formulaciones que se pretenden para la administración por el tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 10 micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización. Cuando se desee, se pueden emplear también formulaciones adaptadas para liberar de forma sostenida el principio activo.

60 De forma alternativa, los principios activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados del almidón, tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). De manera conveniente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo,

en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o embalaje blíster a partir del cual el polvo se puede administrar por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en forma de dosificaciones unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosificaciones unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, píldora o pastilla de chupar por sí mismo, o puede ser el conjunto apropiado de alguna de éstas en forma empaquetada.

Las tabletas o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa resultan ser las composiciones preferentes.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos más representativos incluyen, pero sin limitación, acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, tales como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Las sales por adición de ácido pueden obtenerse como el producto directo de la síntesis del compuesto. De forma alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido adecuado, y la sal puede aislarse por evaporación del disolvente o separando la sal del disolvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes estándares de bajo peso molecular mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir opcionalmente como sales por adición básica farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o separadamente por reacción de la parte ácida, tal como un ácido carboxílico, con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tretraetilamonio, metilamonio, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales por adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran a un individuo, estos grupos sufren una biotransformación que produce el compuesto parental. Por tanto, los profármacos pueden verse como compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados utilizados de forma transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, la estrategia del "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Una discusión minuciosa se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Los Profármacos nuevos sistemas de liberación de fármacos" Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en Transportadores Biorreversibles en el diseño de Fármacos, ed. Edqward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica para "terapia combinada" que comprende la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con alguno de los compuestos de las realizaciones descritas aquí, junto con al menos uno de los agentes farmacéuticos conocidos tal como se describen aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidos, biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agonistas del receptor- $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisomas (es decir, PPAR- $\gamma$ ), insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos reductores del colesterol (por ejemplo, fibratos, que incluyen fenofibrato, bezafibrato, gemfibrocil, clofibrato y similares; sequestrantes de ácidos biliares que incluyen colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas del receptor de adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidoras de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y la adiponectina.

Cabe indicar que cuando los moduladores del receptor RUP3 se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, éstos no pretenden utilizarse únicamente en humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, los avances recientes en el área del cuidado de los animales hacen considerar el uso de agentes activos, tales como los moduladores del receptor RUP3 en el tratamiento de la obesidad en animales domésticos (por ejemplo, gatos y perros) y moduladores del receptor RUP3 en otros animales domésticos donde no es evidente un

trastorno o enfermedad (por ejemplo, animales para uso alimentario, tales como vacas, pollos, pescado, etc.). Los expertos en la materia están fácilmente reconocidos por la comprensión de la utilidad de dichos compuestos en dichas realizaciones.

##### 5 *Terapia combinada*

En el contexto de la presente invención, el compuesto que se describe aquí o la composición farmacéutica del mismo pueden utilizarse para la modulación de la actividad del receptor RUP3 en las enfermedades condiciones y/o trastornos mediados por éste, tal como se describen aquí. Entre los ejemplos de modulación de la actividad del receptor RUP3 en las enfermedades mediados por éste, se incluyen el tratamiento de trastornos relacionados con el metabolismo. Los trastornos relacionados con el metabolismo incluyen, pero no se limitan a, hiperlipemia, diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, y las condiciones asociadas con ellas, tales como, pero no limitadas a, la enfermedad coronaria del corazón, el ictus isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia postprandial, condiciones de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, fallo renal crónico, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad coronaria del corazón, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, condiciones de la alteración de la tolerancia a la glucosa, condiciones de la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones en el pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y disfunción vascular. En algunas realizaciones, los trastornos relacionados con el metabolismo incluyen a la diabetes Tipo I, la diabetes Tipo II, la tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a insulina, la hiperglicemia, hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de la modulación de la actividad del receptor RUP3 en enfermedades mediados por éste, incluye el tratamiento de la obesidad y/o el sobrepeso por disminución de la ingesta de alimentos, inducción de la saciedad (es decir, sensación de plenitud), control de la ganancia de peso, disminución del peso corporal y/o afectación del metabolismo, de manera que el receptor pierda peso y/o mantenga el peso.

Mientras que los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como un único agente farmacéutico activo (es decir, monoterapia), pueden también utilizarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia combinada) para el tratamiento de las enfermedades/condiciones/trastornos descritos aquí. En la presente invención se describen procedimientos de profilaxis y/o tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo o un trastorno relacionado con el peso, tal como obesidad, que comprende la administración a un individual con necesidad de profilaxis y/o tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales tal como se describe aquí.

Los agentes farmacéuticamente adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad, tales como inhibidores de la proteína transportadora de triglicéridos microsomales/secreción de apolipoproteína-B, (apo-B/MTP), agonistas de MC-4, agonistas de colescistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (por ejemplo sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_3$ , agonistas de la dopamina (por ejemplo bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocito, antagonistas del receptor cannabinoide 1 [por ejemplo, SR141716: N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de la leptina, antagonistas de la galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorécticos (tales como, un agonista de la bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de éste, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de la orexina, antagonistas de la proteína unida a la urocortina, agonistas del receptor del péptido I similar a glucagón, factores neutróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas humanas relacionadas con agouti (AGRP) humanas, antagonistas del receptor de la grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina 3, agonistas del receptor de la neuromedina U, agentes anorécticos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropion).

Otros agentes antiobesidad, incluidos los agentes indicados *infra*, son bien conocidos, o resultarán obvios para aquellos expertos en esta materia a la luz de la presente memoria. En algunas realizaciones, los agentes antiobesidad se seleccionan del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, y pseudoefedrina. En una realización adicional, los compuestos de la presente invención y terapias combinadas se administran conjuntamente con ejercicio y/o una dieta razonable.

Se comprenderá que el alcance de una terapia combinada de los compuestos de la presente invención con otros agentes antiobesidad, agentes anorécticos, supresores del apetito y agentes relacionados no se limita a la lista de más arriba, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento del sobrepeso y los individuos obesos.

Otros agentes farmacéuticamente adecuados, además de los agentes antiobesidad, que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con el metabolismo y/o las enfermedades concomitantes de los mismos. Por ejemplo, pero sin limitación, el fallo cardíaco congestivo, la diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, retinopatía, nefropatía y neuropatía. El tratamiento de una o más de las enfermedades citadas aquí incluyen el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en la técnica que pertenecen a las clases de fármacos referidos a continuación, pero sin ser limitante: sulfonilureas, meglitínidos, biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agonistas del receptor- $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR- $\gamma$ ), insulina, análogos de la insulina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos reductores del colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrocil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, y antagonistas del receptor de adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, adiponectina y similares. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, puede utilizarse un compuesto de la presente invención en combinación con un agente o agentes farmacéuticos que pertenecen a una o más de las clases de fármacos que se citan aquí.

Se comprenderá que el alcance de la terapia combinada de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no está limitado a los enumerados aquí, *supra o infra*, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de enfermedades, condiciones o trastornos que están unidos a trastornos relacionados con el metabolismo.

En la presente invención se describen los procedimientos de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición o complicación de ésta que comprenden la administración a un individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente invención en combinación con al menos uno de los agentes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitínidos, biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agonistas del receptor- $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR- $\gamma$ , insulina, análogos de la insulina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos reductores del colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrocil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, y antagonistas del receptor de adenosina difosfato que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y adiponectina. En algunas realizaciones, los procedimientos de la presente invención incluyen compuestos de la presente invención y agentes farmacéuticos que se administran por separado. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran juntos.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen las sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que estimulan la secreción de insulina a partir de células  $\beta$  pancreáticas mediante la transmisión de señales de secreción de insulina a través de receptores SU en las membranas celulares. Entre los ejemplos de las sulfonilureas se incluyen gliburide, glipizide, glimepiride y otras sulfonilureas conocidas en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención se incluyen los meglitínidos. Los meglitínidos son derivados de ácido benzoico que representan una nueva clase de secretagogos de insulina. Estos agentes se dirigen contra la hiperglicemia postprandial y presentan una eficacia comparable a las sulfonilureas en la reducción de la HbA1c. Los ejemplos de meglitínidos incluyen repaglinido, nateglinido y otros meglitínidos conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen a las biguanidas. Las biguanidas representan una nueva clase de fármacos que estimulan la glicólisis anaeróbica, aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de la glucosa en el intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática e inhiben la oxidación de los ácidos grasos. Ejemplos de biguanidas incluyen la fenformina, metformina, buformina y biguanidas, conocidas en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa. Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa inhiben enzimas digestivas, tales como la  $\alpha$ -amilasa, maltasa,  $\alpha$ -dextrinasa, sacarasa, etc., en el páncreas y/o el intestino delgado. La inhibición reversible por inhibidores retardados de  $\alpha$ -glucosidasa, disminuye o reduce los niveles de glucosa en sangre retardando la digestión de almidón y azúcares. Los ejemplos de inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), miglitol, e inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen a los agonistas del receptor- $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ). Los agonistas del receptor- $\gamma$  activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ) representan una clase de compuestos que activa el receptor nuclear (PPAR- $\gamma$ ) y, por tanto, regulan la transcripción de genes sensibles a la insulina implicados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa. Agentes de esta clase también facilitan la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Los ejemplos de agonistas de los PPAR- $\gamma$  incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas de PPAR- $\gamma$  conocidos en la materia.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son agentes a los que también se hace referencia como compuestos Estatinas que pertenecen a la clase de fármacos que reducen el nivel de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la hidroximetilglutalil CoA (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima limitante de la velocidad de biosíntesis del colesterol. Las estatinas disminuyen las concentraciones en suero de las LDL por estimulación de la actividad de los receptores de LDL y son responsables de la purificación del LDL en la sangre. Algunos ejemplos representativos de compuestos estatinas incluyen rosuvastatina, pravastatina, y su sal sódica, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, "superestatina" de BMS, e inhibidores de HMG-CoA reductasa conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a los fibratos. Los compuestos fibratos pertenecen a una clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la síntesis y la secreción de triglicéridos en el hígado y la activación de la lipoproteína lipasa. Es conocido que los fibratos activan los receptores de los lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) e inducen la expresión de la lipoproteína lipasa. Los ejemplos de compuestos fibratos incluyen bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato y los fibratos conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) pertenecen a una clase de fármacos que reducen parcialmente los niveles de glucosa en sangre, así como disminuyen la presión sanguínea por inhibición de las enzimas convertidoras de angiotensina. Los ejemplos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilato, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II se dirigen contra el receptor de la angiotensina II subtipo 1 (es decir, AT1) y demuestran un efecto beneficioso en la hipertensión. Ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II incluyen a losartán (y la forma de sal potásica), y antagonistas del receptor de la angiotensina II conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a los inhibidores de la síntesis de escualeno. Los inhibidores de la síntesis de escualeno pertenecen a la clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la síntesis de escualeno. Los ejemplos de inhibidores de la síntesis de escualeno incluyen el ácido (S)- $\alpha$ -[Bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi]metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenobutanósulfónico, la sal mono potásica (BMS-188494) y los inhibidores de la síntesis de escualeno conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agonistas de la amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de la insulina (por ejemplo, agonistas de GLP-1; exendina-4; insulintropina (NN2211); inhibidores de la dipeptil peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728), inhibidores de Acil CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, Ezetimibe, eflucimibe, y compuestos similares), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimibe, pamaqueside y otros compuestos similares), inhibidores de la proteína de transporte de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-1, y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transporte de triglicéridos microsomales (por ejemplo, implitapide y compuestos similares), moduladores del colesterol (por ejemplo, NO-1886 y compuestos similares), moduladores del ácido biliar (por ejemplo, GT103-279 y compuestos similares), moduladores de la transmisión de señal de la insulina, como inhibidores de proteínas tirosina fosfatasa (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas, e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato-aminotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en la alteración de la producción hepática de glucosa, como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bifosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor del glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), potenciadores de la sensibilidad a insulina, potenciadores de la secreción de insulina, inhibidores de vaciado gástrico, antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos y agonistas del receptor X retinoide (RXR).

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse conjuntamente con compuestos de la presente invención incluyen a inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Los ejemplos de inhibidores de DPP-IV incluyen la valina-pirrolidida, 3-(L-Isoleucil)tiazolidina, 1-[2-(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728), 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (MK-0431), (1-[3-hidroxi-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237), (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0] hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118), ácido [1-[2(S)-amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]borónico (PT-100), GSK-823093, PSN-9301, T-6666, SYR-322, SYR-619, e inhibidores de DPP-IV conocidos en la técnica. Los ejemplos de inhibidores de DPP-IV conocidos en la técnica incluyen, pero sin limitación, los descritos en las siguientes solicitudes internacionales: WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/047297, WO 2005/42488, WO 2005/040095, WO 2005/033099, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO

2005/023762, WO 2005/020920, WO 2005/04498, WO 00/34241, WO 98/19998 y WO 97/40832. En algunas realizaciones, el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor de DPP-IV selectivo, con una selectividad por peptidasas estrechamente relacionadas con DPP-IV, tales como una o más de la enzima que divide después de prolina (PPCE), dipeptidil peptidasa II (DPP-II), dipeptidil peptidasa 8 (DPP-8), y dipeptidil peptidasa 9 (DPP-9).

5 De acuerdo con la presente invención, la combinación se puede utilizar mediante la mezcla de los respectivos componentes activos, juntos o de manera independiente, con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. fisiológicamente aceptables, tal como se describe más arriba, y la administración de la mezcla o mezclas tanto en forma oral como no, como una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezclas de compuestos de la presente  
10 invención se administran como una terapia combinada con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos se pueden formular como una composición farmacéutica separada proporcionada al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una única composición.

#### Otras utilidades

15 Otro objetivo de la presente invención se refiere a compuestos marcados radioactivamente tal como se describen aquí que serían útiles no solamente para la obtención de imágenes radiográficas, sino también en ensayos, tanto *in vivo* como *in vitro*, para la localización y la cuantificación del receptor RUP3 en muestras de tejidos, incluido en humanos, y para la identificación de ligandos del receptor RUP3 por inhibición de la unión del compuesto marcado  
20 radioactivamente. Además también es objetivo de esta invención desarrollar nuevos ensayos para el receptor RUP3 que comprenden dichos compuestos marcados radioactivamente.

La presente invención abarca compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia) y a cualquier subgénero de la misma, tal como, pero sin limitación, de la Fórmula (Ia) a la Formula (III). Los compuestos "marcados isotópicamente" o "marcados radioactivamente" son aquéllos que son idénticos a los compuestos descritos aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico hallada habitualmente en la naturaleza (es decir, natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, <sup>2</sup>H (también escrito con D de deuterio), <sup>3</sup>H (también escrito con T de tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, O, O, F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I. El radionucleido que se incorpora en los presentes compuestos marcados  
30 radioactivamente dependerá de la aplicación específica de este compuesto marcado radioactivamente. Por ejemplo, para el marcado *in vitro* del receptor RUP3 y ensayos de competición, los compuestos que incorporan <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de imágenes radiográficas <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br o <sup>77</sup>Br serán generalmente los más útiles.

35 Se comprende que "marcado radioactivamente" o "compuesto marcado" es un compuesto de la presente invención que ha incorporado al menos un radionucleido; en algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en: <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, S y <sup>82</sup>Br.

40 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en compuestos y/o substratos en ensayos de distribución en tejidos. En algunas realizaciones, los isótopos <sup>3</sup>H y/o <sup>14</sup>C radionucleidos son útiles en estos estudios. Además, la substitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, <sup>2</sup>H), puede representar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumenta la vida media *in vivo* o se reduce el requerimiento de dosis) y, por tanto, puede ser preferible en determinadas circunstancias.  
45 Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparara en general siguiendo los procedimientos análogos a aquellos descritos en los esquemas *supra* y Ejemplos *infra* mediante la substitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Otros procedimientos sintéticos que son útiles se discuten aquí *infra*. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la presente invención pueden ser el isótopo natural más habitual o el isótopo radioactivo más raro o el isótopo activo no  
50 radioactivo.

Los procedimientos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, estos procedimientos sintéticos, que incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas diana, son los siguientes:

55 A. La reducción catalítica con gas tritio - Este procedimiento produce normalmente productos de actividad específica elevada y requiere precursores halogenados o insaturados.

60 B. La reducción con Borohidruro sódico [<sup>3</sup>H]- Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles, tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. La reducción con hidruro de litio y aluminio [<sup>3</sup>H] - Este procedimiento produce productos en casi todas las actividades específicas teóricas. Requiere también precursores que contengan grupos funcionales reducibles, tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

65 D. El marcado por exposición a gas tritio - Este procedimiento implica la exposición de precursores que contengan protones intercambiables a tritio en presencia de un catalizador adecuado.

## ES 2 333 824 T4

E. La N-metilación con yoduro de metilo [ $^3\text{H}$ ] - Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos ( $^3\text{H}$ ) O-metil o N-metil mediante tratamiento de los precursores apropiados con yoduro de metilo con una actividad específica elevada. Este procedimiento, en general, permite actividades específicas más elevadas, tales como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los procedimientos sintéticos para la incorporación de niveles de actividad de  $^{125}\text{I}$  en las moléculas diana incluyen:

A. Sandmeyer y reacciones similares - Este procedimiento transforma una arilamina o heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente al compuesto marcado con  $^{125}\text{I}$  utilizando  $\text{Na}^{125}\text{I}$ . Un procedimiento representado fue descrito por Zhu, D. G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Yodación $^{125}$  en ortode fenoles - Este procedimiento permite la incorporación de  $^{125}\text{I}$  en la posición orto de un fenol tal como describió Collier, T.L. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 1999. 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con  $^{125}\text{I}$ . Este procedimiento generalmente se realiza en dos pasos. El primer paso es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente intermedio tri-alquilestaño, mediante por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de tri-alquilestaño o hexaalquildiestaño [por ejemplo,  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ]. Un procedimiento representado fue descrito por Bas, M.D. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto marcado radioactivamente del receptor RUP3 de la presente invención puede usarse para un ensayo de cribado en la identificación/evaluación de compuestos. En términos generales, un compuesto sintetizado de nuevo o identificado (es decir, compuesto analizado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del "compuesto marcado radioactivamente" de la presente invención al receptor RUP3. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto analizado por competir con el "compuesto marcado radioactivamente" de la presente invención por la unión al receptor RUP3 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor RUP3. En una realización, el compuesto marcado tienen una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente  $500\ \mu\text{M}$ , en otra realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente  $100\ \mu\text{M}$  en todavía otra realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente  $10\ \mu\text{M}$ , en todavía otra realización el compuesto marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  menor que aproximadamente  $1\ \mu\text{M}$  y en todavía otra realización el inhibidor marcado tiene una  $\text{IC}_{50}$  inferior a aproximadamente  $0,1\ \mu\text{M}$ .

Otros usos de los receptores y procedimientos descritos resultarán evidentes para los expertos en la materia en base, *inter alia*, a una revisión de la presente descripción.

Como se reconocerá, los pasos de los procedimientos de la presente invención no necesitan ser realizados un número de veces concreto o en una secuencia concreta. Los objetivos, ventajas, y nuevas características adicionales de esta invención serán evidentes para los expertos en la materia después de examinar los siguientes ejemplos, que pretenden ser ilustrativos y no limitantes.

### Ejemplos

Los ejemplos se proporcionan para definir con mayor detalle la invención, sin embargo, la invención se limita a las especificidades de estos ejemplos.

#### Ejemplo 1

*Ensayo de membrana de AMP cíclico en 96 pocillos para RUP3*

##### *Materiales*

- 1) Equipo de ensayo Adenyl Cyclase Activation Flashplate Assay de Perkin Elmer-96 pocillo (SMP004B) y el marcador  $\text{I}^{125}$  (NEX130) que viene con el equipo. Mantener en el frigorífico, en una caja y no exponer las *Flashplates* a la luz.
- 2) Fosfocreatinina- Sigma P7936
- 3) Creatinina-fosfoquinasa- Sigma C-3755
- 4) GTP-Sigma G8877
- 5) ATP-Sigma A-2383
- 6) IBMX-Sigma 1-7018

## ES 2 333 824 T4

7) Hepes - solución 1 M en agua destilada- Gibco # 15630080

8)  $MgCl_2$ - Sigma M-1028 - solución 1 M

5 9) NaCl - Sigma - S6546 - solución 5 M

10) Equipo de ensayo de proteínas Bradford - BioRad #5000001

11) Proclin 300 - Sigma # 4-8126.

10

Tampón de unión- filtrar a través de un filtro Nalgene de 45 micras y mantener en el refrigerador. Todos los tampones y membranas deberían mantenerse en frío (en cubitera) mientras se realiza el ensayo.

Hepes 20 mM, pH 7,4

15

$MgCl_2$  1 mM

NaCl 100 mM

20

Tampón de regeneración 2X (realizado en tampón de unión):

Fosfocreatina 20 mM (1,02 g/200 ml de tampón de unión)

20 unidades de Creatina fosfoquinasa (4 mg/200 ml)

25

GTP 20  $\mu$ M (generado a una concentración de hasta 10,46 mg/ml en tampón de unión y adición de 200  $\mu$ l/200 ml).

ATP 0,2 mM (22,04 mg/200 ml)

30

IBMX 100 mM (44,4 mg IBMX disuelto en 1 ml de DMSO al 100% y luego añadir la cantidad total a 200 ml de tampón).

35

El tampón de regeneración puede alicuotarse en porciones de 40-50 ml (en tubos estériles de 50 ml) y mantenerse congelado hasta dos meses. Para descongelar el tampón de regeneración necesario el día del ensayo, colocar el tubo en un vaso de precipitado con agua a temperatura ambiente.

### *Procedimiento de ensayo*

40

1) Pipetear 50  $\mu$ l de tampón de regeneración en los 96 pocillos con una pipeta de 8 canales Matriz 1250.

2) Pipetear 5  $\mu$ l de DMSO en columnas 1 y en columnas 11 y 12.

45

3) Pipetear 50  $\mu$ l de estándares de cAMP en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmoles/pocillo para la columna A, 25 pmoles/pocillo para la fila B, 12,5 pmol/pocillo para la fila C, 5 picomoles/pocillo para la fila D, 2,5 pmoles/pocillo para la fila E, 1,25 picomoles/pocillo para la fila F, 0,5 picomoles/pocillo para la fila G y 0 picomoles/pocillo (sólo tampón) para la fila H.

50

4) Pipetear 5  $\mu$ l de compuestos de cada pocillo de una placa de dilución del compuesto, para IC50, utilizando el siguiente esquema de dilución:

Pocillo H: compuesto 400  $\mu$ M (concentración final del compuesto en la mezcla de reacción =  $5/100 \times 200 \mu$ M = 20  $\mu$ M)

55

Pocillo G: dilución 1:10 del pocillo H (es decir, 5  $\mu$ l del compuesto del pocillo H + 45  $\mu$ l de DMSO al 100%) (concentración final= 2  $\mu$ M)

Pocillo F: dilución 1:10 del pocillo G (concentración final = 0,2  $\mu$ M)

60

Pocillo E: dilución 1:10 del pocillo F (concentración final = 0,02  $\mu$ M)

Pocillo D: Dilución 1:10 del pocillo E (concentración final = 0,002  $\mu$ M)

Pocillo C: dilución 1:10 del pocillo D (concentración final = 0,0002  $\mu$ M)

65

Pocillo B: dilución 1:10 del pocillo C (concentración final = 0,00002  $\mu$ M)

Pocillo A: dilución 1:10 del pocillo B (concentración final = 0,000002  $\mu$ M).

## ES 2 333 824 T4

IC50 o EC50 se dan por triplicado. Una placa *Flashplate* puede entonces prepararse para manipular 3 compuestos. (Es decir, las columnas 2, 3 y 4 son para el compuesto #1, las columnas 5, 6 y 7 son para el compuesto #2, y las columnas 8, 9 y 10 son para el compuesto #3).

- 5) Añadir 50  $\mu$ l de membranas RUP3 a todos los pocillos en las Columnas 2 a 10. (Antes del inicio del ensayo, se sedimentan las membranas congeladas para RUP3 y para MV (las células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias RUP3), se resuspenden en tampón de unión, generalmente 1 ml de tampón de unión por una placa de membrana. Las membranas se mantienen en hielo todo el tiempo, y se utiliza un politrón (Brinkmann politrón, modelo #PT-3100) (ajustado a 6-7, durante 15-20 segundos) para obtener una suspensión homogénea de membrana). La concentración de proteína se determina mediante un equipo de ensayo para proteínas Bradford según las instrucciones proporcionadas en el equipo, con el estándar aportado con el equipo como referencia. La concentración de proteína de la membrana se ajusta con el tampón de unión, de modo que 50  $\mu$ l de membranas = 15  $\mu$ g de proteína (es decir, 0,3 mg/ml de proteína).
- 6) En la columna 1, pocillos A, B, C y D, se añaden 50  $\mu$ l de membranas RUP3. A los pocillos E, F, G y H, se añaden 50  $\mu$ l de membranas CMV (las membranas CMV tienen la misma concentración proteica que las membranas RUP3).
- 7) Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación en un agitador de plataforma rodante. Cubrir con papel de aluminio mientras se agita.
- 8) Al cabo de 1 hora, añadir (a los 96 pocillos) 100  $\mu$ l del marcador I125 en tampón de detección proporcionado con el equipo *Flashplate* más Proclin, realizado de la siguiente manera:  
Pipetear para 10 ml por placa *Flashplate*: 100 ml de tampón de detección + 1 ml de I<sup>125</sup> + 0,2 ml de Proclin (el Proclin ayuda a parar la producción de AMPc). Generar una pequeña cantidad de mezcla con tampón de detección si se tienen pocas placas.
- 9) Agitar las placas en una plataforma de rotación durante 2 horas, cubriéndolas con un laminado de plomo.
- 10) Sellar las placas con los selladores de film de plástico proporcionados con el equipo *Flashplate*.
- 11) Proceder al recuento de centelleo con un contador TRILUX 1450 Microbeta. Inspeccionar la entrada del contador para determinar qué protocolo utilizar.
- 12) Los resultados se analizan con la base de datos Arena de acuerdo con la no fusión de RUP3, IC50, EC50, para un ensayo de AMPc en membrana de 96 pocillos. Tanto los números de los compuestos como sus concentraciones deben de entrarse por el usuario.

### B. Criterio de la ciclasa de membrana

#### 1) Señal respecto a ruido

Un cociente aceptable de señal/ruido para RUP3 puede variar de 4 a 6. Los cpms de las filas son aproximadamente 1800 a 2500 para RUP3 y 3500-4500 para CMV. Los cpm (o últimamente pmoles de AMPc/pocillo) no pueden hallarse fuera de la curva de estándares y no deberían aproximarse al pocillo A de la curva estándar (50 pmoles/pocillo) y el pocillo H (sin AMPc). Por lo general, los pmoles de AMPc producidos por el receptor RUP3 son aproximadamente de 11 a 13 pmoles/pocillo (para 15 mg/pocillo de proteína) y para CMV entre 2 a 3 pmoles/pocillo (para 15  $\mu$ g de proteína/pocillo).

#### 2) Curva estándar

La pendiente debería ser lineal y las barras de los errores por duplicado deberían ser muy pequeñas. El receptor y los controles de CMV no deben estar fuera de escala de la curva estándar, tal como se describió anteriormente. Si los controles del receptor están fuera del límite superior de la curva estándar, es decir 50 pmoles/pocillo o superior, se debe repetir el experimento con menos proteína. Sin embargo, una tal situación no se ha observado con membranas RUP3 transfectadas transitoriamente (10  $\mu$ g de DNA/placa de 15 cm, utilizando 60  $\mu$ l de Lipofectamina y preparando membranas al cabo de 24 horas de transfección).

3) La curva IC50 o EC50 debería hallarse al 100% (+ o -20%) de las membranas RUP3 controles en el límite máximo, y debería estar por debajo de 0 (o hasta el 20%) en el límite inferior. El error estándar de las determinaciones por triplicado debería ser + o - 10%.

### C. Estimulación de AMPc en células HIT-T15

La línea celular HIT-T15 es una línea productora de insulina de hámster inmortalizada. Estas células expresan RUP3 y en consecuencia pueden utilizarse para valorar la capacidad de ligandos de RUP3 para estimular o inhibir

## ES 2 333 824 T4

la vía de acumulación de AMPc mediante su receptor expresado endógenamente. En este ensayo, las células crecen a un 80% de confluencia y luego se distribuyen en placas *Flashplates* de 96 pocillos (50.000 células/pocillo) para la detección de AMPc mediante “Ensayo de Flashplate para AMPc” (NEN, Cat#SMP004). En resumen, las células se ponen en placas con pocillos recubiertos con anticuerpo anti-cAMP que contienen vehículo, el o los ligandos del test a una concentración de interés, o forskolina 1  $\mu$ M. Esta última es un activador directo de la adenil ciclasa y sirve como control positivo para la estimulación de AMPc en células HIT-T15. Todas las condiciones se analizan por triplicado. Al cabo de 1 hora de incubación para permitir la estimulación de AMPc, se añade una mezcla de detección que contiene AMP-c- $I^{125}$  a cada pocillo y se deja incubar durante otra hora. Los pocillos se aspiran a continuación para eliminar el AMPc- $I^{125}$  no unido. El AMP-c- $I^{125}$  unido se detecta con un contador microbeta Wallac. La cantidad de AMPc en cada muestra se determina mediante comparación con una curva estándar, obtenida al colocar concentraciones conocidas de AMPc en algunos pocillos de la placa.

### D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT-T15

Se sabe que la estimulación por AMPc en células HIT-T15 causa un aumento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo se cambia de 3 mM a 15 mM. Por ello, los ligandos de RUP3 también pueden analizarse por su capacidad para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa (GSIS) en las células HIT-T15. En este ensayo, se incuban 300.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos en medio de cultivo que contiene glucosa 3 mM y no contiene suero durante 2 horas. A continuación, se cambia el medio; los pocillos reciben medio que contiene glucosa 3 mM o 15 mM, y en ambos casos el medio contiene un vehículo (DMSO) o ligando de RUP3 a la concentración de interés. Algunos pocillos reciben medio que contiene forskolina 1  $\mu$ M como control positivo. Todas las condiciones se analizan por triplicado. Las células se incuban durante 30 min y se determina la cantidad de insulina secretada en el medio mediante ELISA, utilizando un equipo de Peninsula Laboratories (Cat#ELIS-7536) o Crystal Chem Inc. (Cat#90060).

### E. Estimulación de secreción de insulina en islotes de rata aislados

Al igual que con las células HIT-T15, se sabe que la estimulación de AMPc en islotes de rata aislados causa un aumento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo se cambia de 60 mg/dl a 300 mg/dl. RUP3 es un GPCR expresado endógenamente en las células productoras de insulina de islotes de rata. Por ello, los ligandos de RUP3 también pueden analizarse por su capacidad para estimular GSIS en los cultivos de islotes de rata. Este ensayo se realiza de la manera siguiente:

- A. Seleccionar 75-150 islotes equivalentes (IEQ) para condición de ensayo utilizando un microscopio de disección. Incubar toda la noche en medio de cultivo pobre en glucosa (opcional).
- B. Dividir los islotes en muestras triplicadas de 25-40 equivalentes de islotes por muestra. Transferir a un colador de células estéril de 40  $\mu$ m de malla en pocillos de una placa de 6 pocillos con 5 ml de medio de ensayo Krebs-Ringer glucosa (60 mg/dl) (KRB).
- C. Incubar 30 minutos (1 hora si se omite el paso durante la noche) a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Guardar los sobrenadantes si se desea un control positivo para la RIA.
- D. Traspasar los coladores con los islotes a pocillos nuevos con 5 ml/pocillo de KRB bajo en glucosa. Esta es la segunda incubación y sirve para eliminar o transferir insulina residual del medio de cultivo. Incubar 30 minutos.
- E. Traspasar los coladores a nuevos pocillos (Bajo 1) con 4 o 5 ml de medio KRB bajo en glucosa a 37°C durante 30 minutos. Recoger los sobrenadantes en tubos de polipropileno de baja unión premarcados para su identificación y mantener en frío.
- F. Traspasar a pocillos con concentración elevada en glucosa (300 mg/dl, equivalente a 16,7 mM). Incubar y recoger los sobrenadantes como antes. Lavar los islotes en sus coladores en medio bajo en glucosa para eliminar la insulina residual. Si el lavado que se ha de recoger para el análisis, utilizar un pocillo de lavado para cada condición (es decir, disponer de triplicados).
- G. Traspasar los coladores a pocillos finales con medio de ensayo bajo en glucosa (Bajo 2). Incubar y recoger los sobrenadantes como antes.
- H. Mantener en frío, centrifugar los sobrenadantes a 1800 rpm durante 5 min a 4-8°C para eliminar las piezas de islotes pequeños que escapan a una malla de 40 mm. Eliminar todo excepto 0,5-1 ml y distribuir por duplicado en los tubos de unión baja premarcados. Congelar y guardar a >-20°C hasta la determinación de las concentraciones de insulina.
- I. Las determinaciones de insulina se realizan como antes, o mediante Linco Labs como un servicio al consumidor, utilizando su RIA de insulina de rata (cat.#RI-13K).

## ES 2 333 824 T4

### Ejemplo 2

#### A. Análisis por RT-PCR de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1A)

5 Se realizó una RT-PCR para determinar la distribución de RUP3. Los oligonucleótidos utilizados para PCR tenían las siguientes secuencias:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3' (cebador 5') (SEC ID NO. 3):

10 ZC4B: 5'-GGGATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (cebador 3'), (SEC ID NO:4);

y los paneles de cDNA de múltiples tejidos (MTC, Clontech) se utilizaron como moldes (1 ng de ADNc por amplificación de PCR). Se analizaron 22 tejidos humanos. La PCR se realizó utilizando Platinum PCR Super Mix (Life Technologies, Inc., las instrucciones del fabricante fueron las siguientes) en una reacción de 50  $\mu$ l mediante los 15 pasos siguientes: paso 1, 95°C durante 4 min; paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 s; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones de PCR resultantes (15  $\mu$ l) se cargaron en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR, y se amplificó específicamente un fragmento de DNA de 466 pb que representaba RUP3 a partir del cDNA 20 de páncreas. Una expresión baja fue también evidente en las subregiones del cerebro.

#### B. Análisis por transferencia de mancha de cDNA de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B)

Los resultados del análisis de RT-PCR se confirmaron posteriormente en un análisis por transferencia de mancha 25 de cDNA. En este ensayo, una membrana de transferencia de mancha que contenía el cDNA de 50 tejidos humanos (Clontech) se hibridó con una sonda de DNA marcada con P32 que tenía las secuencias derivadas de RUP3 humano. Las señales de hibridación se observaron en el páncreas y el hígado fetal, lo que sugiere que estos tejidos expresan RUP3. No se detectó ninguna expresión significativa en otros tejidos analizados.

#### 30 C. Análisis de RUP3 por RT-PCR con islotes pancreáticos humanos aislados de Langherans (Figura 1C)

Posterior análisis de RUP3 por RT-PCR con islotes pancreáticos humanos aislados de Langherans mostraron una expresión robusta de RUP3 en las células aisladas, pero no en muestras de controles.

#### 35 D. Análisis de la expresión de RUP3 con cDNAs de rata mediante RT-PCR (Figura 1D)

La expresión de RUP3 se analizó posteriormente con los cDNAs de rata por la técnica de RT-PCR. Los cDNAs de 40 tejido utilizados para este ensayo se obtuvieron de Clontech excepto los utilizados para el hipotálamo y los islotes, que se prepararon en el laboratorio. Las concentraciones de cada muestra de cDNA se normalizaron mediante un análisis de RT-PCR del gen doméstico GAPDH antes de analizar la expresión de RUP3. Los oligonucleótidos utilizados para la PCR tenían la secuencia siguiente:

Rata RUP3 ("rRUP3") sentido 5': 5'-CATGGGCCCTGCACCTGCACCTTCTTTG-3' (SEC ID NO:5)

45 rRUP3 sentido 3': 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATGAGTGA-3' (SEC ID NO:6).

La PCR se realizó con Platinum PCR Supermix (Life Technologies, Inc: según las instrucciones del fabricante) en una reacción de 50  $\mu$ l mediante los siguientes pasos: paso 1, 95°C durante 4 min, paso 2, 95°C durante 1 min; paso 3, 60°C durante 30 s; paso 4, 72°C durante 1 min; y paso 5, 72°C durante 7 min. Los pasos 2 a 4 se repitieron 35 veces.

50 Las reacciones de PCR resultantes (15  $\mu$ l) se cargaron en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR y un fragmento de ADN de 547 pb específico representando RUP3 de rata se amplificó específicamente a partir del cDNA de páncreas, lo que puso de manifiesto un perfil de expresión similar. Se observó una expresión intensa en islotes aislados y en el hipotálamo.

### 55 Ejemplo 3

#### La expresión de la proteína RUP3 está restringida al linaje de células $\beta$ de islotes pancreáticos (Figura 2A)

60 Se inmunizaron conejos con un péptido antigénico con secuencia derivada de RUP3 de rata ("rRUP3"). La secuencia peptídica fue RGPRTRESAYHVTISHPELDG (SEC ID NO:7) y compartía el 100% de identidad con RUP3 de ratón en la correspondiente región. Se incorporó un residuo cisteína en el extremo N-terminal de este péptido antigénico para facilitar la unión KLH antes de la inyección en los conejos. El antisuero resultante ("anti-RUP3") y los sueros preinmunes resultantes ("pre-rRUP3") se analizaron por su reactividad inmune contra RUP3 de ratón en ensayos de 65 inmunotransferencia (carriles 1 a 4). En este ensayo, la proteína de fusión GST-RUP3 se reconoció fácilmente por el antisuero anti-rRUP3 (carril 4), pero no por el suero preinmune (carril 2). La señal inmunoreactiva podría ser eliminada de forma eficiente cuando la inmunotransferencia se realiza en presencia de un exceso del péptido antigénico (carril 6).

B. *Expresión de RUP3 en las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos (Figura 2B)*

El páncreas se perfundió con paraformaldehído al 4% (PFA) en PBS y se embebió en medio con OCT. Se prepararon secciones de micras, se fijaron en portaobjetos de vidrio y se inmunotñieron con pre-rRUP3 (Figura 2B, carril a) o con antisuero anti-rRUP3 (Figura 2B, carriles c y e) seguido por la tinción secundaria con IgG anti-conejo conjugado al fluorocromo Cy-3. Cada sección se co-inmunotñió también con un anticuerpo IgG anti-insulina de burro conjugado con FITC, o con un anticuerpo anti-glucagón de cabra (Santa Cruz, Figura 2B, carril f) e IgG de burro anti-cabra conjugada con FITC. Las señales inmunofluorescentes se examinaron al microscopio fluorescente. RUP3 se expresó en las células productoras de insulina (carriles c y d), pero no en las células productoras de glucagón (carriles e y f). Estos resultados demostraron que RUP3 se expresaba en las células β pero no en las células β de los islotes pancreáticos de rata. Resultados análogos se obtuvieron cuando las secreciones pancreáticas se investigaron para la expresión de RUP3.

Ejemplo 4

15 *Actividades funcionales de RUP3 in vitro (Figura 3)*

Se estableció que RUP3 estimula la producción de cAMP mediante la cotransfección de células 293 con: (1) un reportero CRE-luciferasa, en donde la capacidad para estimular la producción de la luciferasa de luciérnaga depende del aumento de cAMP en las células, y (2) un plásmido de expresión que codifica la forma humana de RUP3 (Figura 3A). Remarcar que las células se co-transfectan con un plásmido de expresión que contiene las secuencias RUP3 (“CMV” en la Figura 3A) produce muy poca actividad luciferasa, mientras que las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifican RUP3 (“RUP3” en la Figura 3A) tienen al menos un aumento de diez veces de la actividad luciferasa. Ello indica que RUP3 estimula la producción de cAMP cuando se introduce en células 293. Esta propiedad de RUP3 se conserva a través de las especies, porque el hámster estimula la actividad luciferasa RUP3 cuando se introduce en células 293 de forma análoga a la descrita por RUP3 (Figura 3B).

Se ha establecido que cuando el cAMP aumenta en las células productoras de insulina del páncreas, estas células presentan una capacidad aumentada para secretar la insulina cuando las concentraciones de glucosa aumentan. Para analizar si RUP3 puede transmitir una liberación de insulina dependiente de glucosa aumentada, se utilizó un retrovirus que contenía RUP3 humano para generar células Tu6 que expresan niveles elevados de RUP3. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de RUP3 y no presentan normalmente un aumento en la liberación de insulina cuando se presenta un aumento de glucosa en el medio de cultivo. Tal como se muestra en la Figura 3C, las células Tu6 transfectadas con un virus control que no contiene receptor son todavía capaces de producir insulina, pero no muestran un aumento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo aumenta de 1 mM a 16 mM. Por el contrario, las células Tu6 transfectadas con el retrovirus que contiene RUP3 expresaron una secreción de insulina dependiente de glucosa de forma significativa (Figura 3C).

Ejemplo 5

40 *Efectos in vivo de agonistas de RUP3 sobre la homeostasis de glucosa en ratones*

A. *Test oral de tolerancia a la glucosa (oGTT)*

Ratones C57bl/6J a aproximadamente 8 semanas de edad se pusieron en ayuno durante 18 horas y se agruparon aleatoriamente (n=5) para recibir un agonista RUP3 (bien el Compuesto B3 o el B124) a 1, 3, o 10 mg/Kg. Los compuestos se liberaron oralmente mediante una aguja de calibre determinado (volumen 10 ml/Kg). En el tiempo 0, se valoraron los niveles de glucosa en sangre utilizando un glucómetro (Elite XL, Bayer) y se administró a los ratones vehículo (hidroxipropil-beta-ciclodextrin al 20%) o un compuesto test. Treinta minutos después de la administración del compuesto test, los niveles de glucosa en sangre se valoraron de nuevo y se administró a los ratones dextrosa por vía oral a una dosis de 3 g/Kg. Las cuantificaciones de glucosa en sangre se tomaron a los 20 min, 40 min, 60 min y 120 min después. La Tabla 2 muestra el porcentaje medio de inhibición de glucosa para cada dosis del compuesto test, media realizada con 5 animales en cada grupo de tratamiento. Estos resultados demostraron que los agonistas RUP3, incluyendo el compuesto 75, bajaron el nivel de glucosa en sangre de forma dosis-dependiente en ratones después de estimular con glucosa.

TABLA 2

Median % Inhibición de la salida de glucosa		
Compuesto	Dosis	
	3mg/Kg	10 mg/Kg
75	22	34

## Ejemplo 6

*Generación de líneas estables Tu6/RUP3*

5 Para producir células Tu6 que expresan RUP3 a niveles elevados, se generó un retrovirus que porta un casete de expresión para RUP3. La secuencia codificante de RUP3 se clonó en el vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat. #6103-1). La línea celular de empaquetamiento amfotrópico (Clontech, K1060-D) se transfectó con el vector parental pLNCX2 o pLNCX2/RUP3 con Lipofectamina y se establecieron líneas estables utilizando las instrucciones proporcionadas por el proveedor de PT-67. Los sobrenadantes que contienen retrovirus se obtuvieron mediante recolección de medios a partir de los estables resultantes de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células Tu6, en una placa de 10 cm, se infectaron a continuación con el retrovirus mediante incubación en una solución de 1 ml de sobrenadante viral/9 l de medio de cultivo que contenía 40 µg/ml de polibreno durante 24 horas. El medio se cambió a continuación a medio de cultivo que contenía 300 µg/ml de G418. Los clones resistentes a G418 se crearon por último gracias al casete de resistencia a neomicina presente en el vector, lo que indicaba una integración satisfactoria del retrovirus en el genoma de Tu6. La expresión de RUP3 en las colonias resistentes a G418 Tu6/RUP3 se confirmó mediante transferencia de Northern.

## Ejemplo 7

20 *Secreción de insulina, estables Tu6*

Para cuantificar la secreción de insulina de las líneas productoras de insulina, se cultivaron en primer lugar las células durante la noche en medio deficiente en glucosa y sin suero. A la mañana siguiente, las células se pusieron en placas en el mismo medio suplementado con glucosa 1 mM o 16 mM. Después de la incubación de 4 horas, el medio se recogió y analizó para su contenido en insulina mediante un sistema de inmunoensayo enzimático de insulina de Rata (EIA) (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567). Típicamente, el ensayo se realizó con diluciones múltiples del medio de cultivo con el fin de asegurar que las cuantificaciones de la muestra se hallaban dentro de los límites de la curva estándar (generada con cantidades conocidas de insulina), según recomienda el fabricante.

## 30 Ejemplo 8

*Ensayo de unión de receptor*

Además de los procedimientos descritos aquí, otro método para evaluar un compuesto test es la determinación de las afinidades de unión con el receptor RUP3. Este tipo de ensayo requiere generalmente un ligando marcado isotópicamente del receptor RUP3. En ausencia de ligandos para el receptor RUP3 y de radiomarcadores del mismo, pueden utilizarse compuestos de la Fórmula (Ia) con un radioisótopo y utilizarse en un ensayo para evaluar la afinidad de un compuesto test para el receptor RUP3.

40 Un compuesto RUP3 marcado isotópicamente de la Fórmula (Ia) puede utilizarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto de nueva síntesis o identificación (es decir, un compuesto test) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del “compuesto marcado isotópicamente de la Fórmula (Ia)” con el receptor RUP3. Según ello, la capacidad para competir con el “compuesto marcado isotópicamente de la Fórmula (Ia)” o ligando de RUP3 marcado isotópicamente para la unión con el receptor RUP3 se correlaciona directamente con su afinidad de unión del compuesto test con el receptor RUP3.

*Protocolo de ensayo para la determinación de la unión del receptor para RUP3*A. *Preparación del receptor RUP3*

50 Las células 293 (de riñón humano, ATCC) se transfectaron transitoriamente con 10 µg de receptor RUP3 humano y 60 µl de Lipofectamina (por placas de 15 cm), se crecieron en la placa durante 24 h (75% de confluencia) con un cambio de medio y se eliminaron los sobrenadantes, los sedimentos se guardaron a -80°C, hasta su utilización en un ensayo de unión. Cuando se utilizaron en el ensayo, las membranas se descongelaron en hielo durante 20 minutos y luego se añadieron 10 ml de tampón de incubación (Hepes 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4). Las membranas se mezclaron con ayuda del vórtex para resuspender el sedimento de membranas crudas y se homogeneizaron con un homogeneizador Brinkmann PT-3100 Polytron durante 15 segundos ajustado a velocidad 6. La concentración de proteína de membranas se determinó utilizando el ensayo de proteínas de Bradford.

60 B. *Ensayo de unión*

Para una unión total, un volumen total de 50 µl de membranas diluidas adecuadamente (diluidas en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EDTA 1 mM; 5-50 µg de proteína) se añadió a placas de microtitulación de polibreno de 96 pocillos seguido de la adición de 100 µl de tampón de ensayo de ligando de RUP3 marcado isotópicamente. Para una unión no específica, se añadieron 50 µl de tampón de ensayo en lugar de 100 µl y luego se añadieron 50 µl de RUP3 10µM frío antes de añadir los 50 µl del ligando de RUP3 marcado radioactivamente. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de unión se terminó filtrando las placas de ensayo a través de una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un

## ES 2 333 824 T4

cosechador de placa de 96 pocillos Brandell seguido de un lavado con Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 que contenía NaCl 0,9%. Luego, se selló la base de la placa de filtración, se añadieron 50  $\mu$ l de Optiphase Supermix a cada pocillo, la parte superior de las placas se sellaron y las placas se contaron en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para estudios de competición del compuesto, en lugar de añadir 100  $\mu$ l de tampón de ensayo, se añadieron 100  $\mu$ l del compuesto test diluido a los pocillos adecuados seguido de la adición de 50  $\mu$ l de ligando de RUP3 marcado radioactivamente.

### C. Cálculos

Los compuestos testa se ensayaron inicialmente a 1 y 0,1  $\mu$ M y luego a un intervalo de concentraciones elegidas de modo que la dosis media causara aproximadamente una inhibición del 50% de la unión del ligando RUP3 marcado radioactivamente (es decir, IC<sub>50</sub>). La unión específica en ausencia del compuesto test (B<sub>0</sub>) es la diferencia de la unión total (BT) menos la unión no específica (NSB) y de igual modo la unión específica (en presencia del compuesto test) (B) es la diferencia del desplazamiento de unión (B<sub>D</sub>) menos la unión no específica (NSB). La IC<sub>50</sub> se determinó a partir de una curva de respuesta de inhibición, gráfico de log-log del % B/B<sub>0</sub> vs. Concentración del compuesto test.

K<sub>i</sub> se calculó por la transformación de Cheng y Prustoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

Si [L] es la concentración de un ligando de RUP3 marcado radioactivamente en el ensayo y K<sub>D</sub> es la constante de disociación de un Ligando de RUP3 marcado radioactivamente determinado independientemente en las mismas condiciones de unión.

### Ejemplos de la química

#### Síntesis de compuestos de la presente invención

Los compuestos de la presente invención y su síntesis se ilustran posteriormente en los ejemplos siguientes. Dichos ejemplos se proporcionan para definir con mayor detalle la invención, sin embargo, limitando la invención a las partículas de estos ejemplos. Los compuestos descritos aquí, *supra* e *infra*, se denominan de acuerdo con el CS Chem Draw Ultra version 7.01.1. En algunos casos, se utilizan nombres comunes y se sobreentenderá que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la materia.

Química: el espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN H1) se analizó en un equipo Varina Mercury Vx-400 equipado con una sonda autoajutable de 4 núcleos y un gradiente z o un Bruker Avance-400 equipado con un QNP (Quad Nucleus Probe) o un BBI (Broad Band Inverse) y un gradiente z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm) con la señal del solvente residual utilizada como referencia. Las abreviaciones RMN se utilizaron tal como sigue: s= simple, d= dobles, t= tripletes, q=cuartetos, m=múltiples; br=amplio. Las irradiaciones del microondas se llevaron a cabo utilizando el Sintetizador Emyrs (Personal Chemistry). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en gel de sílice 60F254 (Merck), la cromatografía de capa fina preparatoria (prep TLC) se realizó en placas de gel de sílice PK6F 60 A 1 mm (Whatman), y se llevó a cabo una cromatografía en columna en una columna de gel de sílice utilizando un Kiesselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se llevó a cabo al vacío en un evaporador rotatorio Buchi. Se utilizó un Celite 545<sup>®</sup> durante las filtraciones con paladio.

LCMS especificaciones: 1) PC: bombas de HPLC:LC-10AD VP, Shimadzu Inc., controlador de sistema HPLC: SCL-10<sup>a</sup> VP, Shimadzu Inc., Detector de UV: SPD-10<sup>a</sup> VP, Shimadzu Inc., Autosampler: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Programa: Analyst 1.2.2) Mac: bombas HPLC: LC-8A VP, Shimadzu Inc., controlador de sistema HPLC: SSCL-10A VP, Shimadzu Inc. UV-Detector: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Dispensador automático de muestras: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Espectrómetro de Masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex programa: Masschrom 1.5.2.

### Ejemplo 9

#### Ejemplo 9.1

*Preparación de 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-itoxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 74)*

#### Paso A

*Preparación de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*

A una solución de 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (3,15 g, 17 mmol) y 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (3,00 mg, 17 mmol) en 15 ml de THF, se añadieron gota a gota a 0°C potasio-t-butóxido 1 M en THF (18,4 ml, 18,4 mmol). Al cabo de 45 min, la mezcla cruda se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de cloruro sódico. La

## ES 2 333 824 T4

fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/etil acetato (3:1→1:1 v/v) para proporcionar 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como un sólido (4,7 g, 85%).  $\text{RMNH}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24-1,28 (d, 6H), 1,80-1,84 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,38-5,40 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$  de 329,11 fue de 330,1 ( $\text{MH}^+$ ).

### Paso B

#### *Preparación de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol*

Una solución de 2,5-difluorofenol (5 g, 38,4 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió lentamente a una mezcla de ácido nítrico concentrado (10 ml) y ácido acético (10 ml) enfriado en un baño de acetonitrilo/hielo seco de forma que la temperatura no excedió de  $-18^\circ\text{C}$ . Después de añadir cada uno de los componentes, la solución se guardó a  $-30^\circ\text{C}$  durante 30 min, se agitó a  $-13^\circ\text{C}$  durante 30 min y luego a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La solución se transfirió a un embudo separador, diluido con cloruro de metileno y se extrajo tres veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en  $\text{SiO}_2$  (hexano/acetil acetato 1:1) para proporcionar 2,5-difluoro-4-nitro-fenol como un sólido amarillo (1,74 g, 26%).  $\text{RMNH}^1$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7,97-7,93 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,17 (s, 1H).

### Paso C

#### *Preparación de 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno*

A una solución de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol (1,71 g, 9,77 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió carbonato potásico (2,7 g, 19,5 mmol) y 1-yodopropanato (1,14 ml, 11,7 mmol). Después de mezclar a  $60^\circ\text{C}$  durante 15 min, la mezcla se concentró y se extrajo con cloruro de metileno y una solución de  $\text{NaOH}$  2 M. Las fases orgánicas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno como un sólido amarillo (0,995 g, 47%).  $\text{RMNH}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,92-7,88 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 4,08-4,05 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,10-1,06 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H).

### Paso D

#### *Preparación de 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina*

A una solución de 1,4-difluoro-2-nitro-5-propoxi-benceno (0,99 g, 4,59 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió polvo de zinc (1,5 g, 22,9 mmol). Al cabo de 30 minutos, se añadió más ácido acético (10 ml) y polvo de zinc (1,5 g, 22,9 mmol). El zinc se eliminó por filtración, el residuo se concentró y purificó por HPLC para proporcionar 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina como un sólido púrpura (sal de TFA, 401 mg, 29%).  $\text{RMNH}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,99-7,87 (m, 2H), 3,93-3,90 (t,  $J=6,4$ , 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,01-0,98 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$  de 187,08 fue de 188,1 ( $\text{MH}^+$ ).

### Paso E

*Preparación de 4-(6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 74)*

Una mezcla de 4-(6-cloro-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (258 mg, 1,6 mmol), acetato de paladio (29,4 mg, 0,13 mmol), bifeníl-2-il-di-tert-butílo-fosfano (19,5 mg, 0,065 mmol), tert-butóxido de sodio (315 mg, 3,28 mmol), y 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina (TFA sal, 395 mg, 1,31 mmol) en 15 ml de dioxano se calentaron al microondas a  $120^\circ\text{C}$ . Al cabo de 2 horas, se añadió más acetato de paladio (29,4 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó al microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 18 horas. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 74) como un sólido tostado (Sal de TFA, 218 mg, 32%).  $\text{RMNH}^1$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  8,06-8,05 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,01-3,98 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,21-1,19 (d,  $J=5,5$  Hz, 6H), 1,04-1,00 (t, 5,5 Hz, 3H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$  de 480,22 fue de 481,2 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 9.2

*Preparación de 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidina-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 75)*

### Paso A

*Preparación de 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno*

A una solución de 2,5-difluoro-4-nitro-fenol (4,86 g, 28,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadieron carbonato potásico (4,7 g, 34 mmol) y bromoetano (4,21 ml, 56,4 mmol). Después de mezclar a  $70^\circ\text{C}$  durante 3,5 horas, se

## ES 2 333 824 T4

añadió yodoetano (2,73, 33,8 mmol) y se mezcló por agitación a 80°C. Al cabo de 20 horas, se concentró la mezcla y se extrajo con cloruro de metileno y una solución de NaOH 2M. Las fases orgánicas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno como un sólido amarillo (5,05 g, 88%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,92-7,88 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,21-4,16 (q, 1H), 4,13-4,07 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,54-1,51 (t, J=7,0 Hz, 3H).

### Paso B

#### Preparación de 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamina

Una mezcla de 1-etoxi-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (1,00 g, 4,92 mmol) y paladio en carbono (10%, 50% agua, 307 mg) en etanol se agitaron en un hidrogenador en atmósfera de H<sub>2</sub> a 45 psi. Al cabo de 30 minutos, los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol y el filtrado se concentró para obtener 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamina como sólido rojo (835 mg, 98%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,72-6,67 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 4,03-3,97 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,50 (s br, 2H), 1,41-1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H). La masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NO de 173,07 fue de 174,2 (MH<sup>+</sup>).

### Paso C

#### Preparación de 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 75)

Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (6,71 g, 20,3 mmol), acetato de paladio (460 mg, 2,05 mmol), bifeníl-2-il-di-tert-butil-fosfano (77,0 mg, 0,26 mmol), tert-butóxido de sodio (2,5 g, 28,1 mmol) y 4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino (3,26 g, 18,8 mmol) en 100 ml de tolueno se calentaron en reflujo durante 17 horas. La mezcla se purificó por HPLC para obtener 4-[6-(4-etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 75) como un sólido tostado (sal de TFA, 1,36 g, 14%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,13-4,07 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,49-1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,10-1,09 (d, J=6,3 Hz, 6H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> de 466,48 fue de 467,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.3

#### Preparación de 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 20)

### Paso A

#### Preparación de 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol

Una solución de 2-cloro-3-piridinol (11,3 g, 87,2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una mezcla de 1:1 de ácido nítrico y ácido sulfúrico (25 ml). Después de añadir cada componente, la solución se mezcló a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente por otra hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (etil acetato/hexano 2:1→3:1) para dar 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol como un sólido tostado (3,58 g, 24%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10,5 (2, 2H), 8,14-8,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, J=5,5 Hz, 1H).

### Paso B

#### Preparación de 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina

A una solución de 2-cloro-4-nitro-piridin-3-ol (1,05 g, 6,02 mmol) en acetonitrilo (45 ml) y metanol (5 ml), se añadió lentamente trimetildiazometano (2M, en hexano, 3,9 ml, 7,8 mmol). Al cabo de 30 minutos, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/etil acetato 5:1) para dar 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina como un sólido blanco (0,77 g, 68%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,35-8,34 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

### Paso C

#### Preparación de 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-4-nitro-piridina (102,3 mg, 0,543 mmol) y 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (110 mg, 0,587 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 32 mg, 0,8 mmol). Después de mezclar a 100°C durante 1 hora, la mezcla se purificó por HPLC para dar 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como un sólido blanco (42,0 mg, 24%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,16-8,15 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,92-6,90 (d, J=5,8 Hz), 4,97-4,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 2H),

## ES 2 333 824 T4

3,75-3,68 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,27-1,26 (d, J=6,2Hz, 6H). La masa exacta calculada para  $C_{15}H_{21}N_1N_2O_4$  de 328,12 fue de 329,2 (MH<sup>+</sup>).

### Paso D

5

*Preparación de 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 20)*

Una mezcla de 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (42 mg, 0,128 mmol), acetato de paladio (30 mg, 0,13 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3-,3,3]-undecano (4,4  $\mu$ l, 0,013 mmol), tert-butóxido de sodio (31 mg, 0,32 mmol) y 2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamina (30 mg, 0,13 mmol) en tolueno (0,5 ml) se calentaron al microondas a 120°C durante 1 horas. La mezcla se purificó por HPLC para dar 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 20) como un sólido tostado (sal de TFA, 35,4 mg, 47%). RMNH<sup>1</sup> (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7,52-7,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,19-1,17 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,01-0,98 (t, J=7,4, Hz, 3H). La masa exacta calculada para  $C_{24}H_{31}F_2N_3O_5$  de 479,22 fue de 479,7 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.4

20

*Preparación de 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 10)*

### Paso A

25

*Preparación de 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.*

Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (521 mg, 1,58 mmol), acetato de paladio (75 mg, 0,33 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (51 mg, 0,17 mmol), tert-butóxido de sodio (380 mg, 3,95 mmol), y 4-bromo-2-metoxi-fenilamina (sal de HCl, 377 mg, 1,58 mmol) en 15 ml de dioxano se calentaron al microondas a 120°C. Al cabo de 3 horas, la mezcla se purificó por HPLC para dar 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como un sólido tostado (sal de TFA, 124 mg, 13%). RMNH<sup>1</sup> (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  8,05-8,04 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, J=0,5 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,37-5,34 (m, 1H), 4,89-4,79 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,22-1,21 (d, J=6,2 Hz, 6H). La masa exacta calculada para  $C_{21}H_{27}BrN_4O_5$  de 494,12 fue de 495,1 (MH<sup>+</sup>).

### Paso B

40

*Una mezcla de 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 10)*

Una mezcla de 4-[6-(4-bromo-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal de TFA, 112 mg, 0,184 mmol), metanosulfonato de sodio (51 mg, 0,425 mmol), complejo de trifluorometano sulfonato de cobre (I) y benceno (92 mg, 0,16 mmol), y N,N-dimetiletilediamina (60  $\mu$ l, 0,56 mmol) en DMSO (4,5 ml) se calentaron al microondas a 160°C durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC para dar 4-[6-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 10) como un sólido blanco (sal de TFA, 45,7 mg, 41%). RMNH<sup>1</sup> (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  8,75-8,73 (m, 1H), 8,13-8,12 (d, 2,2Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,22-1,21 (d, J=6,2 Hz, 6H). La masa exacta calculada para  $C_{22}H_{30}N_4O_7S$  de 494,18 fue de 495,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.5

55

*Preparación de 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 24)*

Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (2,494 g, 7,56 mmol), 2-fluoro-4-(metilsulfonil)-anilina (1,4315 g, 7,56 mmol), acetato de paladio (169,9 mg, 0,756 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3] undecano (26,8  $\mu$ l, 0,0756 mmol) y tert-butóxido de sodio (1,475 g, 15,3 mmol) en dioxano (30 ml) se calentaron al microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla cruda se purificó por HPLC y se recristalizó con EtOH para proporcionar un compuesto de 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 24) como un sólido (sal de TFA, 513 mg, 11,3%). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,19-1,20 (d, 6H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,85- (s, 3H), 4,77-4,80 (m, 1H), 5,29-5,31 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,79 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{21}H_{27}FN_4O_6S$  de 482,16 fue de 483,3 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 9.6

Preparación de 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 76)

5

## Paso A

Preparación de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo

10 Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (2,19 g, 6,7 mmol), carbonato de potasio (1,84 g, 13,3 mmol), y 4-bromo-2-fluorofenol (1,65 g, 8,65 mmol) en 32 ml de DMA se calentaron a 160°C durante 5 horas. La mezcla se extrajo con AcOEt y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como un aceite (1,12 g, 35%). La masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> de 483,08 fue de 484,4 (MH<sup>+</sup>).

15

## Paso B

Preparación de 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 76)

20

Una mezcla de 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (0,543 g, 1,21 mmol), metano sulfonato sódico (774,2 mg, 7,58 mmol), y N,N'-dimetil-etilen diamina (50,31 μl, 0,44 mmol) y complejo de benceno sulfonato de trifluorometano de cobre (I) (384,9 mg, 0,759 mmol) en 20 ml de DMSO se calentaron al microondas durante 7 minutos a 120°C. La mezcla se purificó por HPLC para dar un compuesto 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 76) como un aceite (242,7 mg, 42%). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,19-1,21 (d, 6H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,16 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S de 483,15 fue de 484,2 (MH<sup>+</sup>).

25

30

## Ejemplo 9.7

Preparación de 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 77)

35

Una mezcla de compuesto de 4-(2-cloro-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal de TFA, 57 mg, 0,13 mmol), 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)-anilina (49 mg, 0,26 mmol), acetato de paladio (29 mg, 0,13 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3] undecano (11,5 μl, 0,033 mmol) y tert-butoxido de sodio (24 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de dioxanos se purgaron con argón y se calentaron al microondas a 120°C durante 2 horas. La mezcla cruda se purificó por HPLC para dar 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 77) como un aceite (sal de TFA, 50 mg, 65%). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,26-1,28 (d, 6H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 4,78-4,79 (m, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 6,76-6,7 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,91-7,92 (m, 1H), 9,70 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S de 481,17 fue de 482,3 (MH<sup>+</sup>).

40

45

## Ejemplo 9.8

Preparación de 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 31)

50

## Etapa A

Preparación de (2-metoxi-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina

55

Una mezcla de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (656 mg, 4,2 mmol) y 2-metoxietilamina (365 l, 4,2 mmol) se mezclaron a 0°C. Al cabo de 10 min, se obtuvo (2-metoxietil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina cruda (957 mg) como un sólido. RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,57-3,60 (m, 2H), 5,51 (s, br, 1H), 6,26-6,29 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> de 211,10 fue de 212,2 (MH<sup>+</sup>).

60

## Paso B

Preparación de N<sup>2</sup>-(2-metoxi-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina

65

A una suspensión de (2-metoxi-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina (421 mg, 2 mmol) y 5 ml de ácido acético, polvo de Zn (781 mg, 12 mmol) se añadieron a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. El polvo de Zn se filtró a través de un celite y el residuo se purificó por HPLC para dar N<sup>2</sup>-(2-metoxi-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina como un aceite (140 mg, 39%). La masa exacta calculada para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O de 181,12 fue de 182,2 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 333 824 T4

### Paso C

*Preparación de 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 31)*

5 El compuesto 31 se obtuvo de modo similar al descrito en el Ejemplo 9.5 como un aceite (sal de HCl, 170 mg, 88%). RMNH<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,16-1,18 (d, 6H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,21-3,22 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,80-4,82 (m, 1H), 5,34-5,35 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,00 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> de 474,26 fue de 475,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.9

15 *Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 78)*

20 A una solución de 4-{5-metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal de HCl, 101 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, yodotrimetilsilano (142 mg, 1 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura. Al cabo de 2 horas, la mezcla se purificó por HPLC y se convirtió a una sal de HCl mediante adición de 2 ml de HCl 4 M en solución de dioxanos y se concentró para dar 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 78) (sal de HCl, 37 mg, 37%). RMNH<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>CN-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,12-1,14 (d, 6H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,72-4,78 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,69-7,71 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,18 (s br, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> de 460,24 fue de 461,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.10

30 *4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 79)*

### Paso A

35 *Preparación de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol*

40 A una solución de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (5,0 g, 32 mmol) y 2-mercaptoetanol (4,5 ml, 64 mmol), se añadió KOH (2 g, 36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla cruda se extrajo con AcOEt y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para obtener 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol crudo como un aceite (7,238 g). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S de 214,04 fue de 215,1 (MH<sup>+</sup>).

### Paso B

*Preparación de 2-(5-amino-6-metil-piridin-2-ilsulfanil)-etanol*

50 A una suspensión de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol (323 mg, 1,5 mmol) y 7 ml de ácido acético, se añadió polvo de zinc (220 mg, 3,4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El polvo de Zinc se filtró a través de un celite y el residuo se purificó por HPLC para dar 2-(5-amino-6-metil-piridin-2-ilsulfanil)-etanol como un aceite (93 mg, 33%). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,91 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,50-2,51 (m, 2H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS de 184,07 fue de 184,9 (MH<sup>+</sup>).

### Paso C

60 *Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 79)*

65 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 79) se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un sólido (sal de TFA, 30,6 mg, 10%). RMNH<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, 6H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 2H), 4,57-4,60 (m, 2H), 4,90-4,96 (m, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 8,07 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S de 477,2 fue de 477,7 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 333 824 T4

### Ejemplo 9.11

Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 80)

#### Paso A

Preparación de 2-(5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol

2-(5-Nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.9/Paso A como producto crudo (835 mg). La masa exacta calculada para  $C_7H_8N_2O_3S$  de 200,03 fue de 201,2 ( $MH^+$ ).

#### Paso B

Preparación de 2-(5-amino-piridin-2-ilsulfanil)-etanol

2-(5-Amino-piridin-2-ilsulfanil)-etanol se obtuvo de forma similar tal como se describe en el Ejemplo 9.9/Paso B como un aceite (277 mg, 39%).  $RMNH^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,20-3,2 (m, 2H), 3,92-3,95 (M, 2h), 4,07 (S, BR, 3H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,13-7,1 (m, 1H), 7,92-7,93 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $C_7H_{10}N_2OS$  de 170,05 fue de 171,1 ( $MH^+$ ).

#### Paso C

Preparación de 4-{6-[6-[2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 80)

4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un sólido (sal de HCl, 25 mg 15,5%).  $RMNH^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,26-1,27 (d,6H), 1,83-1,84 (m, 2H), 2,03-2,04 (m,2H), 3,40-3,45 (m,2H), 3,46-3,51 (m,1H), 8,17-8,20 (m,1H), 8,88 (s, br, 1H), 9,49 (s, br, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{21}H_{29}N_5O_5S$  de 463,19 fue de 464,4 ( $MH^+$ ).

### Ejemplo 9.12

Preparación de 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 81)

#### Paso A

Preparación de 2-(5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol

A una solución de 2-fluoro-5-nitro-6-picolina (300,3 mg, 1,92 mmol) y 2-aminoetilmetilsulfona hidrocloreuro (sal de HCl 309 mg, 1,93 mmol) en 5 ml de THF, se añadió  $K_2CO_3$  (798 mg, 5,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mezcló a 60°C durante 100 horas. La mezcla cruda se purificó por HPLC para dar (2-metanosulfonil-etil)-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina como un aceite (sal de TFA, 562 mg, 78%). La masa exacta calculada para  $C_9H_{13}N_3O_4S$  de 259,06 fue de 259,8 ( $MH^+$ ).

#### Paso B

Preparación de N<sup>2</sup>-(2-metanosulfonil-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina

N<sup>2</sup>-(2-Metanosulfonil-etil)-6-metil-piridina-2,5-diamina se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.9/Paso B como un aceite (184 mg, 56%). La masa exacta calculada para  $C_9H_{15}N_3O_2S$  de 229,09 fue de 230,3 ( $MH^+$ ).

#### Paso C

Preparación de 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 81)

4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.5 como un aceite (sal de TFA, 41 mg, 16%).  $RMNH^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,25-1,29 (d, 6H), 1,80-1,82 (m, 2H), 2,01-2,02 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,02 (s,

## ES 2 333 824 T4

3H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,78-3,79 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,35-5,37 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,05-8,08 (m, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{23}H_{34}N_6O_6S$  de 522,23 fue de 523,5 ( $MH^+$ ).

### 5 Ejemplo 9.13

*Preparación de 4-{2-[2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 82)*

#### 10 Paso A

*Preparación de 2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina*

15 Una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (2,3672 g, 10 mmol), 2-metoxietanol (13 ml, 164 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1 mmol), 1,10-fenantridina (360 mg, 2 mmol) y carbonato de cesio (4,55 mg, 14 mmol) se sellaron y calentaron a 110°C. Al cabo de 17 horas, se extrajo la mezcla cruda con  $CH_2Cl_2$  y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/etil acetato (1:1 v/v) dos veces para producir 2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina como un  
20 aceite (761 mg, 41%). La masa exacta calculada para  $C_9H_{12}FNO_2S$  de 185,09 fue de 186,0 ( $MH^+$ ).

#### Paso B

25 *Preparación de 4-{2-[2-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*

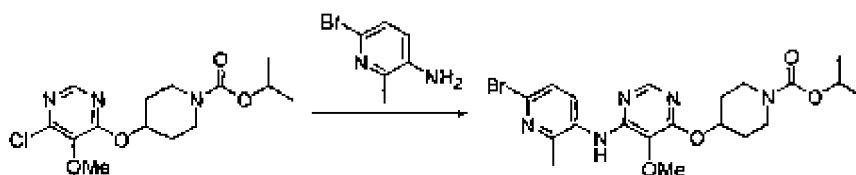
4-{2-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo se obtuvo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 9.7 como un aceite (sal de TFA, 173 mg, 84%).  $RMNH^1$   
30 ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1,25-1,28 (d, 6H), 1,58-1,90 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 2,04-2,05 (n, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 4,11-4,13 (m, 2H), 4,94-4,96 (m, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{24}H_{32}FN_3O_6$  de 477,23 fue de 478,3 ( $MH^+$ ).

### 35 Ejemplo 9.14

*Preparación de 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 47)*

#### 40 Paso A

*Preparación de 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*

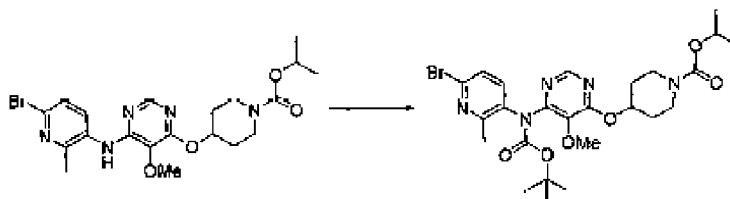


55 Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (3,3 g, 10,0 mmol), 6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamina (1,88 g, 10,0 mmol), acetato de paladio (118 mg, 0,53 mmol), 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (157 mg, 0,53 mmol) y  $LIN(TMS)_2$  (1M en THF, 15 ml, 15 mmol) en 75 ml de dioxano se agitó bajo reflujo.  
60 Al cabo de 4,5 h, se añadió más acetato de paladio (111 mg, 0,50 mmol) y se agitó la mezcla bajo reflujo durante otra hora y luego se dejó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con solución saturada de cloruro sódico y AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía por columna (hexano/AcOEt 2:1  $\rightarrow$  1:1) para obtener 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como un sólido (2,09 g, 44%).  
65  $RMNH^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,27-1,28 (d, 6H), 1,84-1,87 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,93-4,97 (m, 1H), 5,41-5,43 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1%), 7,91-7,93 (m, 1H), 8,24 (s, 1%), 8,70 (s br, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{20}H_{26}BrN_5O_4$  de 479,12 fue de 482,0 ( $MH^+$ ).

## ES 2 333 824 T4

### Paso B

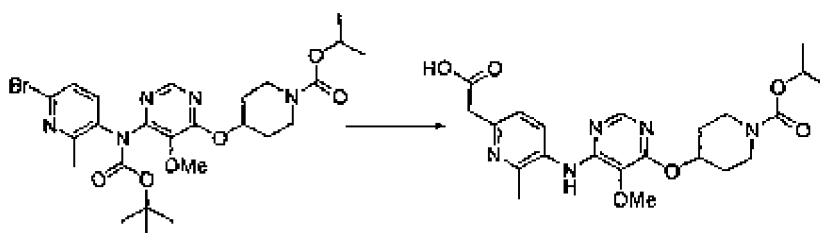
Preparación de 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 4-[6-(6-bromo-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo en 2 ml THF se añadió anhídrido Boc (62 mg, 0,28 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (27 mg, 0,22 mmol). Después de agitar durante 30 min. a temperatura ambiente, la mezcla fue purificada mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1) para dar 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (118 mg, 92%). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,90-4,97 (m, 1H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> de 579,17 fue de 580,1 (MH<sup>+</sup>).

### Paso C

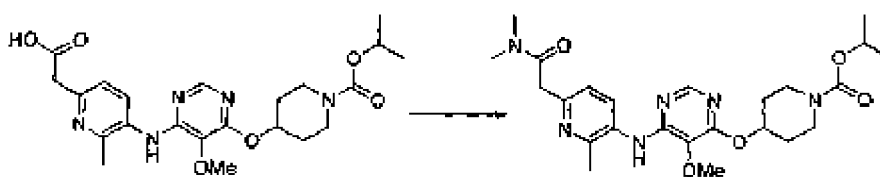
Preparación de 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-2-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo



Una mezcla de 4-{6-[(6-bromo-2-metil-piridin-3-il)-tert-butoxicarbonil-amino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (1,5 g, 2,58 mmol), cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetilzinc (O.S M en Et<sub>2</sub>O, 20 ml, 10 mmol), y paladio [tetrakis(trifenilfosfina)] (304 mg, 0,263 mmol) se agitó a reflujo. Tras 22 h, la mezcla fue enfriada en un baño de hielo y alrededor de 5 ml de HCl 4M en dioxano fueron añadidos. Tras 1 h, la mezcla fue concentrada y el residuo fue extraído con HCl 2M y cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado por HPLC para dar 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-2-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal de TFA, 525 mg, 35%). <sup>1</sup>HMNMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,06-1,07 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,72-1,78 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,81-4,86 (m, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 7,76-7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,65-8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> de 459,21 fue de 460,5 (MH<sup>+</sup>).

### Paso D

Preparación de 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 47)



A una solución de 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (74 mg, 0,129 mmol), trietilamina (89,9 μl, 0,645 mmol), y HATU (196 mg, 0,516 mmol) en 4

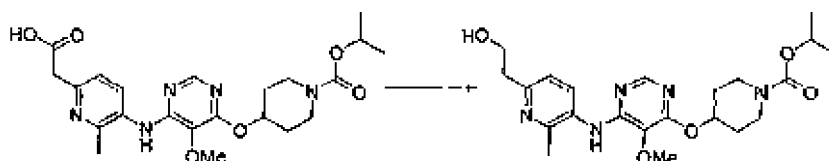
## ES 2 333 824 T4

ml THF/DMF 1:1, se añadió dietilamina (2M en THF, 323  $\mu$ l, 0,645 mmol). Después de agitar durante 10 min. a temperatura ambiente, la mezcla fue purificada mediante HPLC para dar 4-[6-(6-dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal TFA, 45,6 mg, 68%). <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,19-1,21 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 6H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,76-4,81 (m, 1H), 5,26-5,31 (m, 1H), 7,70-7,72 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44-8,46 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> de 486,26 fue de 487,3 (MH<sup>+</sup>).

### 10 Ejemplo 9.15

*Preparación de 4-[6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 27)*

15

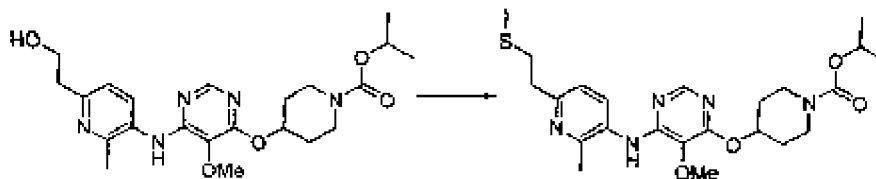


25 Una solución de 4-[6-(6-carboximetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal TFA, 582 mg, 1,01 mmol) en 4 ml THF fue enfriada en un baño de hielo e hidruro de litio y aluminio (alrededor de 190 mg, 5 mmol) fue añadido en pequeñas cantidades. Tras 2 h, la reacción fue parada en hielo-agua; los sólidos fueron filtrados, y lavados con THF. El filtrado fue concentrado y purificado mediante HPLC. Las fracciones que contenían el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con NaOH 1M y cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas para dar 4-[6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (85,0 mg, 19%). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,25-1,27 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H), 1,50-1,56 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,16-3,19 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,96-3,99 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,36-7,38 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> de 445,23 fue de 446,1 (MH<sup>+</sup>).

### 40 Ejemplo 9.16

*Preparación de 4-[5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*

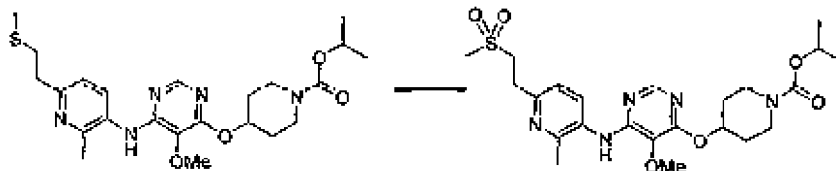
45



55 A una solución enfriada en hielo de 4-[6-[6-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (40,2 mg, 90,2  $\mu$ mol) y trifenilfosfina (31 mg, 118  $\mu$ mol) en 2 ml cloruro de metileno, se añadió perbromometano (77,0 mg, 232  $\mu$ mol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente. Tras 18 h, la mezcla fue concentrada, redisolta en 1,5 ml MeOH, y añadida a una mezcla bien agitada de hidróxido de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y sulfato de 2-metil-2-tiopeudourea (208 mg, 0,70 mmol) en 2 ml MeOH. Tras agitar a temperatura ambiente durante 17 h, la mezcla fue concentrada y extraída con agua y cloruro de metileno. Las fases orgánicas fueron concentradas y purificadas mediante HPLC para dar 4-[5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal TFA, 10,0 mg, 19%) como sólido blanco. <sup>1</sup>HNMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,21-1,23 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,90-2,93 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,24-3,27 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,80-4,86 (m, 2H), 5,32-5,38 (m, 1H), 7,75-7,77 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,57-8,59 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S de 475,23 fue de 476,2 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 9.17

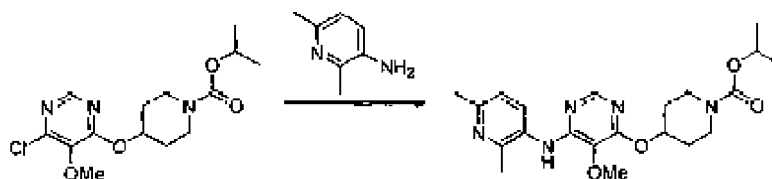
Preparación de 4-{6-[6-(2-metanosulfonyl-ethyl)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 30)



A una solución de 4-{5-metoxi-6-[2-metil-6-(2-metilsulfanil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (8,6 mg, 15  $\mu$ mol) en 2 ml cloruro de metileno, se añadió MCPBA (alrededor de 77% puro, 7,1 mg, alrededor de 32  $\mu$ mol) y fue agitado a temperatura ambiente. Tras 3 h, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado mediante HPLC par dar 4-{6-[6-(2-metanosulfonyl-ethyl)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (sal TFA, 9,1 mg, 47%).  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ , 400 MHz),  $\delta$  1,24-1,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,73-1,79, (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,48-3,51 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 3,64-3,67 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,82-4,88 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 7,78-7,80 (d,  $J = 8,6$ , 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59-8,60 (d,  $J = 8,6$ , 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  de 507,22 fue de 508,5 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 9.18

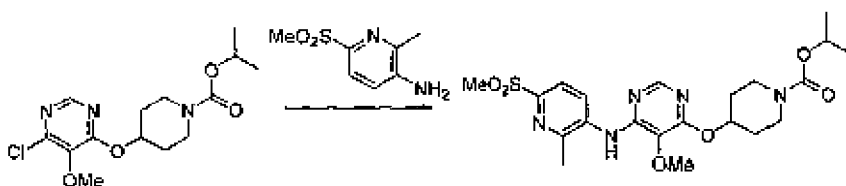
Preparación de 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 83)



Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (1,52 g, 4,60 mmol), 2,6-dimetilpiridin-3-amina (0,562 g, 4,60 mmol), acetato de paladio (0,0584 g, 0,260 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,663 g, 6,90 mmol) en 50 ml dioxano fue agitada a reflujo durante 18 h. La mezcla fue concentrada y extraída con solución saturada de cloruro sódico y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 5:1  $\rightarrow$  AcOEt  $\rightarrow$  AcOEt/MeOH 10:1). Las fracciones que contenían el producto puro fueron concentradas, el residuo fue tratado con HCl 4M en dioxano, y concentrado para dar 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (0,285 g, 15%). Las fracciones que contenían el producto contaminado con 2,6-dimetilpiridin-3-amina fueron concentradas para dar 0,30 g de producto aproximadamente 80% puro.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24-1,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,52 (2s, 6H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,04-7,06 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11-8,13 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$  de 415,22 fue de 416,5 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 9.19

Preparación de 4-[6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 84)



Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (611 mg, 1,85 mmol), 2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-amina (345 mg, 1,85 mmol), acetato de paladio (37,2 mg, 0,166 mmol),

## ES 2 333 824 T4

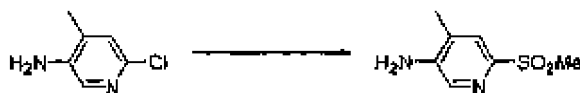
2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (118  $\mu$ l, 0,332 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (267 mg, 2,78 mmol) en 15 ml de dioxano se calentó mediante irradiación por microondas a 120°C. Tras 2 h, la mezcla fue purificada mediante HPLC; las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y concentradas. El residuo fue extraído con NaOH 1M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas. El residuo fue repurificado mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 5:1). Las fracciones que contenían el producto fueron concentradas, tratadas con HCl 4M y concentradas para dar 4-[6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal HCl, 326 mg, 34%). <sup>1</sup>HRMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz,  $\delta$  1,23-1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,41-5,46 (m, 1H), 7,97-7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,29-8,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 479,18, hallada 480,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.20

Preparación de 4-[6-(6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 85)

#### Paso A

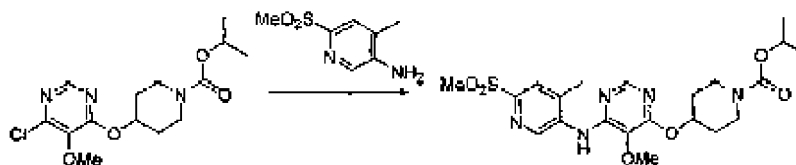
Preparación de 6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamina



Una mezcla de 6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino (1,53 g, 11 mmol), metanosulfonato de sodio (1,60 g, 16 mmol), catalizador de cobre (0,50 g, 0,99 mmol), y N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (0,214 ml, 2,0 mmol) en 20 ml DMSO fue calentada mediante irradiación por microondas a 150°C. Tras 2 h, la mezcla fue vertida en alrededor de 200 ml de agua y extraída cinco veces con alrededor de 200 ml AcOEt. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 5:1 → AcOEt) para dar 6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamina como sólido blanco (0,534 g, 27%). <sup>1</sup>HMRN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$  2,4 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,08 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S de 186,05 fue de 187,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso B

Preparación de 4-[6-(6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 85)



Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (570 mg, 1,73 mmol), 6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamina (272 mg, 1,46 mmol), acetato de paladio (27,3 mg, 0,122 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (87  $\mu$ l, 0,245 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (249 mg, 2,59 mmol) en 4,5 ml dioxano fue calentado por irradiación por microondas a 120°C. Tras 4 h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto puro fueron recogidas y concentradas. El residuo fue tratado con HCl 4M en dioxano, concentrado, y secado en alto vacío para dar 4-[6-(6-metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal HCl, 261 mg, 29%). <sup>1</sup>HMRN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,23-1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,82-4,88 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>OS de 479,18 fue de 480,4 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 333 824 T4

### Ejemplo 9.21

Preparación de 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 86)

#### Paso A

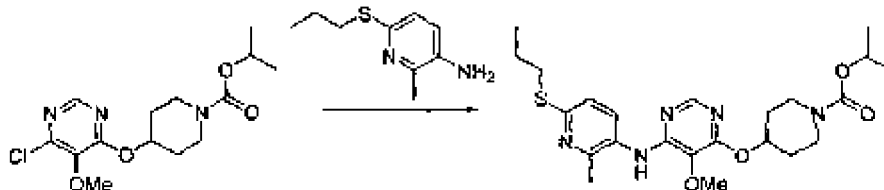
Preparación de 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamina



Una mezcla de 6-fluoro-2-metil-piridin-3-ilamina (2,01 g, 16 mmol), propano-1-tiol (3,0 ml, 33 mmol), e hidróxido de potasio (1,8 g, 32 mmol) en 3 ml EtOH fueron calentados mediante irradiación por microondas a 100°C durante 1 h y luego a 150°C durante 2 h. La mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1) para dar 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamina (2,18 g, 75% rendimiento) como aceite incoloro. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ 0,99-1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,02-3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 6,82-6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93-6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S de 182,09 fue de 183,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso B

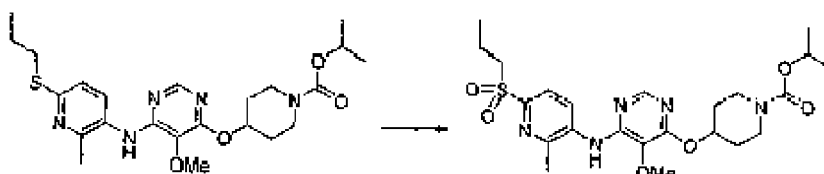
Preparación de 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 86)



Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (0,966 g, 2,93 mmol), 2-metil-6-propilsulfanil-piridin-ilamina (0,545 g, 2,99 mmol), acetato de paladio (0,0375 g, 0,167 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0,119 ml, 0,335 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,422 g, 4,39 mmol) en 15 ml dioxano fue calentada mediante irradiación por microondas a 120°C. Tras 2 h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto puro fueron recogidas, parcialmente concentradas, y el residuo fue extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas para dar 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como aceite espeso (0,509 g, 36%). <sup>1</sup>HMNR (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,00-1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,23-1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,06-3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,81-4,87 (m, 1H), 5,28-5,34 (m, 1H), 7,09-7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57-7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 475,23 fue de 476,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.22

Preparación de 4-[5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 87)



## ES 2 333 824 T4

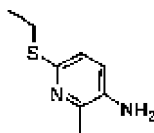
Una solución de 4-[5-metoxi-6-(2-metil-6-propilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (498 mg, 1,05 mmol) en 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fue enfriada en un baño de hielo y se añadió mCPBA (máx. 77% puro, 364 mg, 2,10 mmol). Tras agitar en hielo durante 1 h, más MCPBA (99 mg, 0,44 mmol) fue añadido. Tras 3 h, la solución fue transferida a una ampolla de decantación y extraída con NaOH 1M y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1); las fracciones que contenían el producto fueron recogidas, HCl 4M en dioxano fue añadido, y concentrado para dar 4-[5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-1-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal HCl, 489 mg, 86%).  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  0,98-1,00 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,23-1,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,66-1,80 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,82-4,86 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 7,90-7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,48-8,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  de 475,23 fue de 508,4 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 9.23

Preparación de 4-[6-(6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 88)

#### Paso A

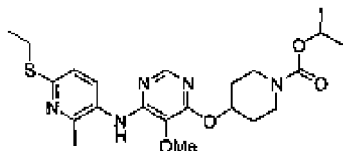
Preparación de 6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina



6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.21, Paso A, para proporcionar aceite amarillo (0,99 g, 37%).  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,30-1,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,04-3,10 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 6,83-6,85 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,94-6,96 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$  de 168,07 fue de 169,2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Paso B

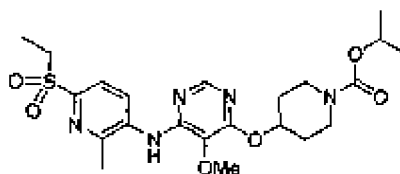
Preparación de 4-[6-(6-etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 88)



4-[6-(6-Etilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.21, Paso B, para proporcionar aceite incoloro (461 mg, 33%).  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24-1,25 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,35-1,39 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,11-3,17 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,06-7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,08-8,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,10 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  de 461,21 fue de 462,4 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 9.24

Preparación de 4-[6-(6-etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 89)



## ES 2 333 824 T4

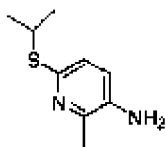
4-[6-(6-Etanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.22 para proporcionar sólido blanco (sal HCl, 459 mg, 89%). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,26-1,32 (m, 9H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,37-5,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,96-7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,00-9,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 493,2 fue de 494,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.25

*Preparación de 4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 90)*

#### Paso A

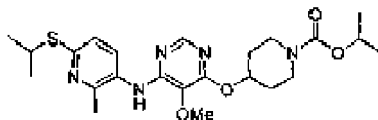
*Preparación de 6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina*



6-Isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamina fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.21, Paso A, para proporcionar aceite amarillo (1,76 g, 38%). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,31-1,33 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 6,81-6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99-7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H). Masa exacta calculada para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S 182,09, encontrada 183,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso B

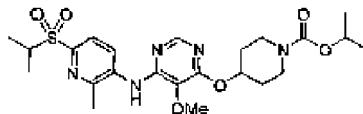
*Preparación de 4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*



4-[6-(6-isopropilsulfanil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.21, Paso B, para proporcionar aceite incoloro (445 mg, 29%). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,37-1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,75-3,92 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S de 475,23 fue de 476,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.26

*Preparación de 4-[5-metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 91)*



4-[5-Metoxi-6-[2-metil-6-(propano-2-sulfonil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.22 para proporcionar sólido blanco (sal HCl, 410 mg, 82%). <sup>1</sup>HMNR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,26 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,25-1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,83-4,89 (m, 1H),

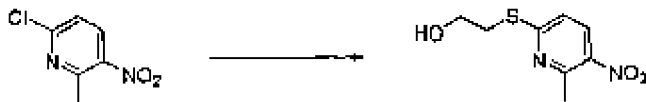
## ES 2 333 824 T4

4,90-4,95 (m, 1H), 7,92-7,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,51-8,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{23}H_{33}BrN_5O_6S$  de 507,22 fue de 508,5 ( $MH^+$ ).

### 5 Ejemplo 9.27

*Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 79). Paso A: Preparación de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol*

10



15

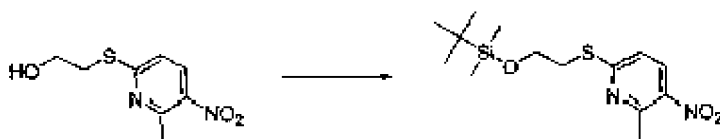
A una solución enfriada en hielo de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (2,17 g, 13 mmol) en 2-mercaptoetanol (5 ml, 71 mmol), se añadió hidróxido de potasio (1,52 g, 27 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y luego extraída con solución NaOH y  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas fueron secadas con  $MgSO_4$ , filtradas, y concentradas para dar 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol como aceite marrón (60% puro, 3,25 g, 72%).  $^1H$ MNR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,87-2,90 (m, 6H), 3,43-3,46 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 7,22-7,24 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,15-8,17 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $C_8H_{10}N_2O_3S$  de 214,04 fue de 215,1 ( $MH^+$ ).

20

### 25 Paso B

*Preparación de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitro-piridina*

30



35

Una mezcla de 2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-ilsulfanil)-etanol (60% puro, 3,25 g, 9,1 mmol), 1H-imidazol (1,24 g, 18,2 mmol), y tert-butilclorodimetilsilano (2,75 g, 18,2 mmol) en 20 ml DMF fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h. La solución fue concentrada y el residuo fue extraído con agua y  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas fueron secadas con  $MgSO_4$ , filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 30:1) para dar 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitro-piridina como aceite amarillo (2,39 g, 48%).  $^1H$ MNR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,8 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 2,85 (s, 3H), 3,39-3,42 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,85-3,89 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 7,13-7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,10-8,13 (d, 1H). La masa exacta calculada para  $C_{14}H_{24}N_2O_3SSi$  de 328,13, fue de 329,1 ( $MH^+$ ).

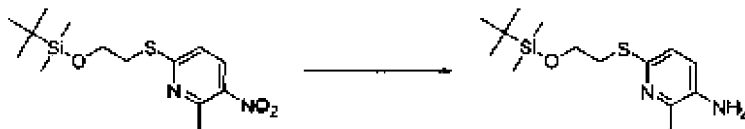
40

45

### Paso C

*Preparación de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina*

50



55

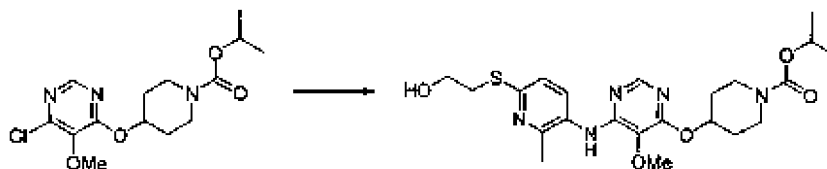
A una solución de 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-3-nitropiridina (80, 2,67 g, 8,1 mmol) en 15 ml THF, se añadió polvo de zinc (1,6 g, 24 mmol) seguido de 8,2 ml (8,2 mmol) de solución  $NH_4Cl$  1M. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió más polvo de zinc (0,77 g, 8,13 mmol) y  $NH_4Cl$  (0,43 g, 8,31 mmol). Tras agitar durante 4 h la mezcla fue filtrada con celite y el filtrado fue extraído con  $CH_2Cl_2$  y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas con  $MgSO_4$ , filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 3:1  $\rightarrow$  2:1) para dar 6-[2-(tert-butildimetil-silaniloxi)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina como aceite amarillo (1,3 g, 54%). La masa exacta calculada para  $C_{25}H_{34}BrN_5O_5$  de 563,17 fue de 564,3 ( $MH^+$ ).

60

65

## Paso C

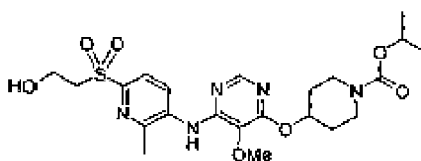
Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 79)



Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (1,00 g, 3,03 mmol), 6-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etilsulfanil]-2-metil-piridin-3-ilamina (0,85 g, 2,85  $\mu$ mol), acetato de paladio (0,0379 g, 0,169 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0,120 ml, 0,338 mmol), y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,437 g, 4,55 mmol) en 20 ml dioxano fue calentada a 80°C durante 14 h. La mezcla fue transferida a una ampolla de decantación y extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y solución saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, y concentradas. Se añadió HCl 4M en dioxano (alrededor de 10 ml) al residuo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto puro fueron recogidas, se añadió hidróxido de amonio (alrededor de 5 ml), y parcialmente concentradas. El residuo fue extraído con NaOH 1M y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, y concentradas para dar 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido amarillento (sal HCl, 219 mg, 15%).  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,25-1,27 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,27-3,29 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 5,66-5,68 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 5,66-5,68 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,21-7,23 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,17-8,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  de 477,2 fue de 478,4 ( $\text{MH}^+$ ).

## Ejemplo 9.28

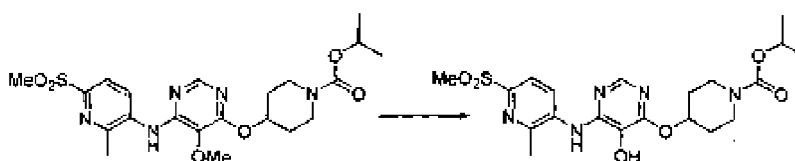
Preparación de 4-{6-[6-(2-hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 92)



4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.22 para proporcionar sólido blanco (sal HCl, 250 mg, 92%).  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24-1,26 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,42-3,46 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 2,74-3,77 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,82-4,87 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 7,94-7,96 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,42-8,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$  de 509,19 fue de 510,4 ( $\text{MH}^+$ ).

## Ejemplo 9.29

Preparación de 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 93)



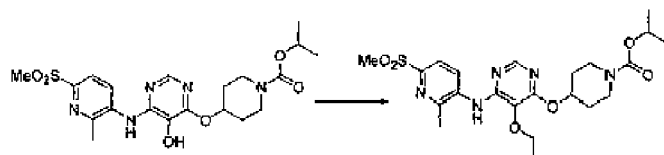
A una solución enfriada en hielo de 4-[6-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (59 mg, 123  $\mu$ mol) en 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió  $\text{BBr}_3$  (1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,123 ml, 0,123 mmol). Tras agitar durante una hora en hielo, se añadió más  $\text{BBr}_3$  (0,246 ml, 0,246 mmol). Tras 1 h, la reacción fue parada con solución  $\text{NH}_4\text{OH}$ , concentrada, y purificada por HPLC para dar 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-

## ES 2 333 824 T4

2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal TFA, 17 mg, 24%). <sup>1</sup>HMNR (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,22-1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,26-3,32 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 1H), 5,27-5,32 (m, 1H), 7,88-7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,67-8,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 465,17 fue de 466,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.30

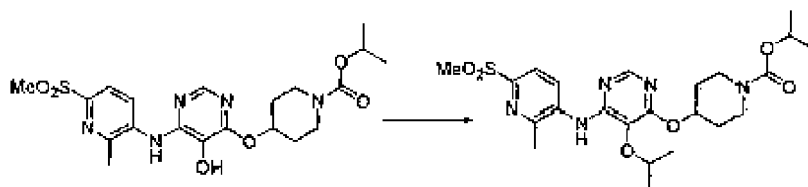
Preparación de 4-[5-etoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 94)



Una mezcla de 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (40,4 mg, 87 μmol) carbonato de potasio (24 mg, 174 μmol), y yodoetano (7,7 μL, 95 μmol) en 1 ml CH<sub>3</sub>CN fue agitada a 60°C. Tras 20 h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, se añadió HCl 4M en dioxano (alrededor de 0,5 ml), y concentradas para dar 4-[5-etoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal HCl, 24,3 mg, 53%). <sup>1</sup>HMNR (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,41-1,44 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,01-2,06 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 4,22-4,28 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,38-5,43 (m, 1H), 7,93-7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,57-8,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 493,2 fue de 494,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.31

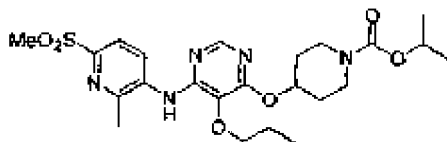
Preparación de 4-[5-isopropoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 95)



A una mezcla de 4-[5-hidroxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (41,1 mg, 88 μmol), trifenilfosfina (34,7 mg, 132 μmol), propano-2-ol (6,64 mg, 106 μmol), en 1 ml THF, se añadió DIAD (21 μL, 106 μmol). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la misma cantidad de reactivo fue añadido otra vez. Tras agitar durante 16 h, la mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto fueron recogidas, parcialmente concentradas, y extraídas con NaOH 1M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas fueron secadas, filtradas, se añadió HCl 4M en dioxano (alrededor de 0,5 ml), y concentradas para dar 4-[5-isopropoxi-6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo como sólido blanco (sal HCl, 9,7 mg, 20%). <sup>1</sup>HMNR (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,37-1,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,75-1,81 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,91-7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,70-8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 507,22 fue de 508,5 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.32

Preparación de 4-[6-(6-metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 96)



## ES 2 333 824 T4

4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-propoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de iso-propilo fue obtenido de manera similar a la descrita en Ejemplo 30 para proporcionar sólido blanco (sal HCl, 38,2 mg, 81%). <sup>1</sup>HMNMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,02-1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,22-1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,75-1,84 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,10-4,13 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 7,92-7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H), 8,51-8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 507,22 fue de 508,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.33

*Preparación de 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de 1-etil-propilo (Compuesto 97)*

#### Paso A

*Preparación de 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo*

Una solución de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (5,62 g, 27,9 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,02 g, 27,9 mmol) en 200 ml THF fue enfriada a 0°C. Una solución de *t*-butóxido de potasio 1,0 M (30,7 ml, 30,7 mmol) fue añadida gota a gota en agitación y la mezcla resultante fue entonces dejada en agitación a 0°C durante una hora. Se añadió cloruro de amonio saturado (100 ml) y la solución fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de cloruro sódico y secada con sulfato de magnesio, disolvente eliminado para producir 9.10 g (94,8% rendimiento). <sup>1</sup>HMNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,48 (s, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,30-5,38 (m, 1H), 8,26 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> de 343,13 fue de 344,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso B

*Preparación de 4-Cloro-5-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina*

4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 14,5 mmol) fue añadido a 200 ml con HCl 4M en dioxano y 200 ml MeOH, agitada a 60°C durante 3 h. El disolvente fue eliminado para producir hidrocloreuro (3,9 g, 95,7% rendimiento) sólido amarillo pálido, y el material usado directamente sin purificación adicional. <sup>1</sup>HMNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,02-2,05 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 5,37-5,40 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,30 (bs, 2H). La masa exacta calculada para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> de 243,08 fue de 244,2 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso C

*Preparación de 4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de 1-etil-propilo*

3-Pentanol (0,88 g, 9,99 mmol) y di-imidazol-1-il-metanona (1,39, 8,57 mmol) fueron añadidos a THF (10 ml) y agitados a 50°C durante una hora. DIPEA (1,38 g, 10,7 mmol) y 4-cloro-5-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina HCl (2,00, 7,14 mmol) fueron añadidos, el recipiente sellado y calentado mediante microondas a 150°C durante una hora. Una vez enfriada la mezcla de reacción fue dividida entre agua y Acetato de Etilo, la fase orgánica lavada con solución saturada de cloruro sódico y secada con Sulfato de Sodio. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice) con 10-30% EtOAc/Hexanos para proporcionar 1,0 gramos (39%) del producto deseado, como sólido blanco. <sup>1</sup>HMNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,91 (t, *J* = 7,83 Hz, 6H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,36-5,43 (m, 1H), 8,26 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> de 357,15 fue de 358,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso D

*Preparación de 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de 1-etil-propilo*

4-(6-Cloro-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de 1-etil-propilo, (0,50 g, 1,40 mmol) y 6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamina (0,26 g, 1,40 mmol) y acetato de paladio (0,062 g, 0,28 mmol) y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0,191 g, 0,559 mmol) fueron combinados en 50 ml dioxano, purgados con nitrógeno y una solución de *t*-butoxido de potasio 1M en THF (2,79 ml, 2,79 mmol) fue añadida gota a gota. La reacción fue calentada a 100°C y agitada durante 2 horas, entonces fue filtrada, concentrada, acidificada y purificada mediante HPLC prep., las fracciones deseadas divididas entre hidrógeno carbonato de sodio saturado y acetato de etilo, la fase orgánica lavada con solución saturada de cloruro sódico y secada con sulfato de magnesio para proporcionar (15 mg, 0,029 mmol, 2,11% rendimiento) de producto deseado, como sólido blanco. <sup>1</sup>HMNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,91 (t, *J* = 7,33 Hz, 6H), 1,54-1,64 (m, 4H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,67 (pent, *J* = 6,32 Hz, 1H), 5,36-5,43 (hept, *J* = 3,79 Hz, 1H), 3,71 (bs, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 507,22 fue de 508,5 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 333 824 T4

### Ejemplo 9.34

*Preparación de (R)-4-[6-(6-Metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de sec-butilo (Compuesto 98 como el enantiómero R)*

5 El compuesto nombrado fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.33 (55 mg, 0,11 mmol, 19,2% rendimiento). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,93 (t, J = 7,07 Hz, 3H), (d, J = 6,32 Hz, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,73-4,81 (m, 1H), 5,37-5,43 (m, 1H), 7,33 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 493,20 fue de 494,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.35

15 *Preparación de (S)-4-[6-(6-Metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de sec-butilo. (Compuesto 98 como el enantiómero S)*

20 El compuesto nombrado fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.33 (15 mg, .029 mmol, 2,11% rendimiento). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,87-0,95 (m, 3H), 1,18-1,28 (m, 3H), 1,52-1,67 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,67-4,78 (m, 1H), 5,36-5,43 (m, 1H), 7,31 (bs, 1H), 7,96 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,02 (d, J = 9,60 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 493,20 fue de 494,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.36

*Preparación de 4-[6-(6-Metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de ciclopentilo (Compuesto 99)*

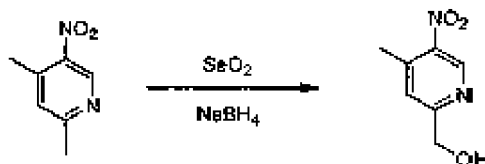
30 El compuesto nombrado fue preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 9.33 (60 mg, 0,12 mmol, 21,1% rendimiento). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,55-1,65 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 4H), 1,79-1,91 (m, 4H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,11-5,13 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 7,33 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 505,20 fue de 506,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.37

40 *Preparación de 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 100)*

Paso A

45 *Preparación de (4-metil-5-nitropiridin-2-il) metanol*



55 A una solución de la mezcla de 2,4-dimetil-5-nitropiridina (3,0 g, 20 mmol) en 30 ml de dioxano, se añadió óxido de selenio (2,8 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se puso a reflujo durante 10 h. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada por medio de vacío. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada con MgSO<sub>4</sub> y concentrada mediante vacío. La mezcla cruda del aldehído se diluyó en metanol (30 ml) y se añadió borohidruro de sodio (0,74 g, 20 mmol) porción a porción a 0°C. Tras agitar durante 1 h, la reacción fue parada con agua (20 ml) y concentrada a vacío. La reacción fue extraída con acetato de etilo y secada con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo se secó mediante vacío y se purificó con SiO<sub>2</sub> con 50% acetato de etilo en hexano para proporcionar (4-metil-5-nitropiridin-2-il)-metanol en 83% (2,7 g). <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,65 (s, 1H), 4,60 (d, J = 8,1, 2H), 5,81 (t, J = 8,1, 1H), 7,67 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

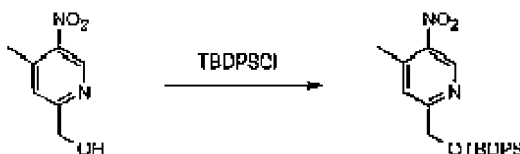
## ES 2 333 824 T4

### Paso B

#### Preparación de 2-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina

5

10



15

A una solución de (4-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (1,2 g, 7,1 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (2,0 g, 7,1 mmol) e imidazol (0,049 g, 0,71 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La reacción fue vertida en H<sub>2</sub>O, extraída con acetato de etilo, y secada con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo fue concentrado a vacío y purificado con SiO<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto deseado 2-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina en 90% (2,6 g). <sup>1</sup>HNMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,12 (s, 9H), 2,78 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,24~7,89 (m, 10H), 9,15 (s, 1H).

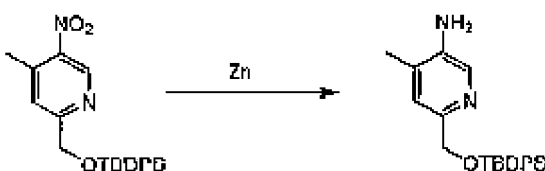
20

### Paso C

#### Preparación de 6-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina

25

30



35

A una solución de 2-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metil-5-nitropiridina (1,5 g, 3,7 mmol) en 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl sat., se añadió zinc (1,7 g, 26 mmol) porción a porción a 0°C en 10 min. La reacción fue agitada a la misma temperatura durante 1 h. A la reacción se le añadió acetato de etilo (20 ml) y se agitó durante una hora adicional. La fase orgánica se tomó, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo fue concentrado bajo vacío, para proporcionar 6-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina en 72% (1,0 g). El compuesto fue utilizado para el paso siguiente sin ninguna purificación adicional. <sup>1</sup>HNMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,10 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 5,01-5,13 (b, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,31~7,71 (m, 10H), 7,89 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSi 3 de 376,57 fue de 377,4 (MH<sup>+</sup>).

40

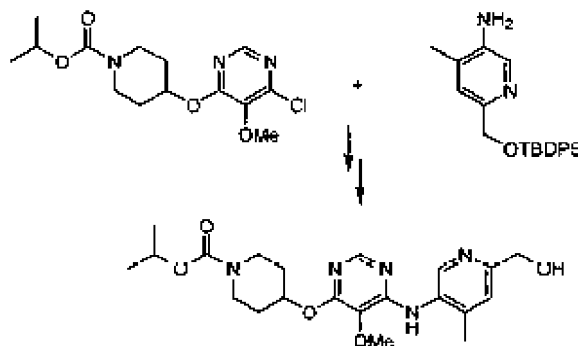
### Paso D

#### Preparación de 4-[6-(6-Hidroximetil-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 100)

50

55

60



65

A una solución de 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (1,5 g, 4,548 mmol) en 100 ml de THF, se añadieron 6-((*tert*-butildifenilsiloxi)metil)-4-metilpiridin-3-amina (1,713 g, 4,5 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (0,1558 g, 4,5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05106 g, 0,2274 mmol), y Na-t-OBu (1,049 g, 10,92 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a 75°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H<sub>2</sub>O. Los orgánicos fueron extraídos con acetato de etilo y secados con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo fue concentrado mediante vacío y disuelto en THF (10 ml). La solución fue tratada con 1,0

## ES 2 333 824 T4

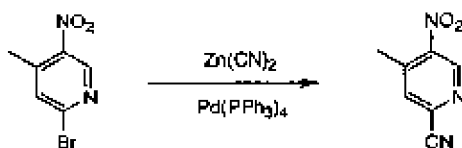
M de TBAF a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 h, la reacción fue concentrada a vacío y vertida en H<sub>2</sub>O. El compuesto orgánico fue extraído con acetato de etilo y secado con MgSO<sub>4</sub>. La capa orgánica fue concentrada mediante vacío y purificada con SiO<sub>2</sub> para proporcionar 4-(6-(6-(hidroximetil)-3-metilpiridin-2-ilamino)-4-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo en 33,1% (650 mg). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,21-3,65 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,80-4,91 (m, 1H), 5,31-5,43 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> de 431,49 fue de 432,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.37

Preparación de 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 99)

#### Paso A

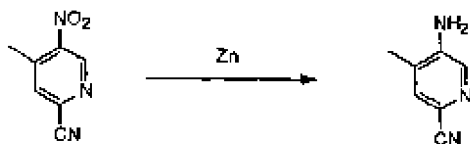
Preparación de 4-metil-5-nitropicolinonitrilo



A una solución de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (5,0 g, 23 mmol) en 20 ml de THF, fueron añadidos Zn(CN)<sub>2</sub> (6,8 g, 58 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,7 g, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a 130°C durante 2 h. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en H<sub>2</sub>O. La reacción fue extraída con acetato de etilo y secada con MgSO<sub>4</sub>. La capa orgánica fue concentrada mediante vacío para proporcionar 4-metil-5-nitropicolinonitrilo 82% (3,1 g) que fue utilizado en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,90 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

#### Paso B

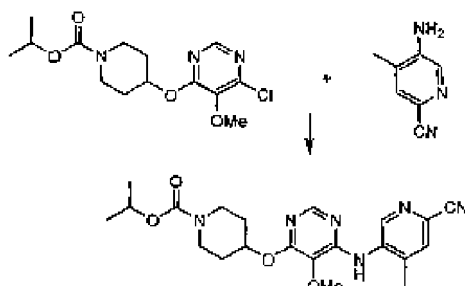
Preparación de 5-amino-4-metilpicolinonitrilo



4-metil-5-nitropicolinonitrilo (7,0 g, 43 mmol) fue suspendido en NH<sub>4</sub>Cl aq. (200 ml) y enfriado a 0°C. Se añadió Zinc porción a porción durante 30 min. y se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la reacción y se agitó durante 2 h. La reacción fue filtrada y la capa orgánica fue tomada, secada con MgSO<sub>4</sub>, y concentrada mediante vacío. El sólido fue triturado con 50% acetato de etilo en hexano para dar 5-amino-4-metilpicolinonitrilo en 67% (4,56 g). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,42~5,48 (b, 2H), 2,54 (s, 3H). La masa exacta calculada para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> de 133,15 fue de 134,21 (MH<sup>+</sup>).

#### Paso C

Preparación de 4-[6-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 99)

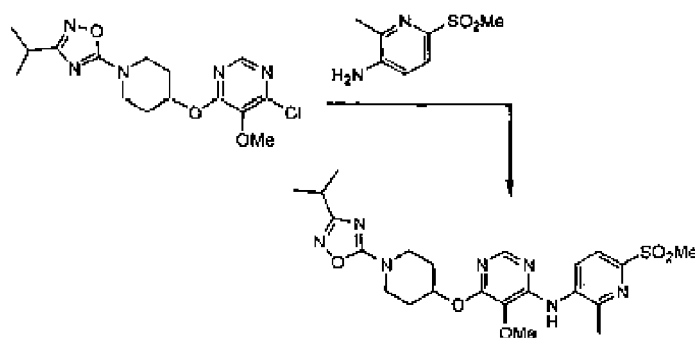


## ES 2 333 824 T4

A una solución de 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (0,3 g, 0,91 mmol) en dioxano (3 ml), fueron añadidos 5-amino-4-metilpicolinonitrilo (0,12 g, 0,91 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3.3.3]undecano (0,031 g, 0,091 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,10 g, 0,45 mmol), y NaO-*t*-Bu (0,21 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada a 75°C y agitada durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue vertida en H<sub>2</sub>O y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada con MgSO<sub>4</sub> y concentrada a vacío. El residuo fue purificado con SiO<sub>2</sub> para proporcionar 4-(6-(6-ciano-4-metilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo en 31% (102 mg). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (d, *J* = 4,71, 6H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,64-3,71 (m, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 5,35-5,41 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,71 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> de 426,47 fue de 427,51 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.38

Preparación de {6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina (Compuesto 101)



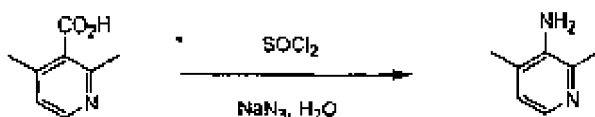
Una mezcla de 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidina (1,78 g, 5,03 mmol), 6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamina (1,12 g, 6,04 mmol), acetato de paladio (102 mg, 0,45 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (322 μl, 0,91 mmol) y tert-butoxido de sodio (725 mg, 7,54 mmol) en 30 ml de dioxano fue calentada mediante irradiación por microondas a 150°C durante 1 h. 40 ml adicionales de dioxano fueron añadidos y la mezcla fue puesta a reflujo a 130°C. Tras 65 h, la mezcla fue purificada mediante HPLC. Las fracciones con producto fueron recogidas, concentradas, y recristalizadas con etanol caliente. Se añadieron HCl 4N en dioxano (alrededor de 1 ml) y acetonitrilo (alrededor de 3 ml) y se concentró para dar {6-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metoxi-pirimidin-4-il}-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-amina como sólido blanco (sal HCl, 360 mg, 13,3%). <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,19-1,21 (d, *J* = 6,82 Hz, 6H), 1,83-1,85 (m, 2H), 2,06-2,08 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,81-2,84 (sept, *J* = 6,82 Hz, 1H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 5,31-5,39 (m, 1H), 7,89-7,91 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,23-8,25 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S de 503,2 fue de 504,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9.39

Preparación de 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 102)

#### Paso A

Preparación de 2,4-dimetilpiridin-3-ilamina



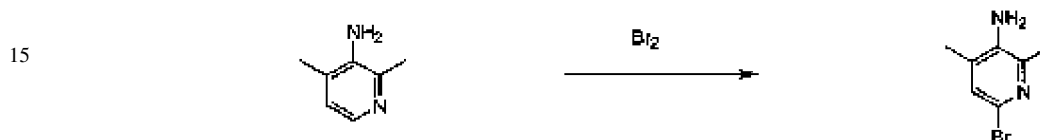
Se añadió ácido 2,4-dimetilnicotínico (3,0 g, 20 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (20 ml) a 0°C y se calentó a 60°C. Tras agitar durante 1 h, la reacción se concentró mediante vacío. El residuo fue disuelto en acetona (20 ml) y NaN<sub>3</sub> (1,9 g, 30 mmol) seguido de H<sub>2</sub>O (20 ml). La reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La

## ES 2 333 824 T4

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró mediante vacío a la mitad de su volumen y se vertió en H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 5) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo fue concentrado mediante vacío para producir el compuesto crudo. El compuesto se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,65-4,70 (b, 2H), 6,85 (d, *J* = 4,78 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,78, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> de 122,08 fue de 123,1 (MH<sup>+</sup>).

### Paso B

10 *Preparación de 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina*

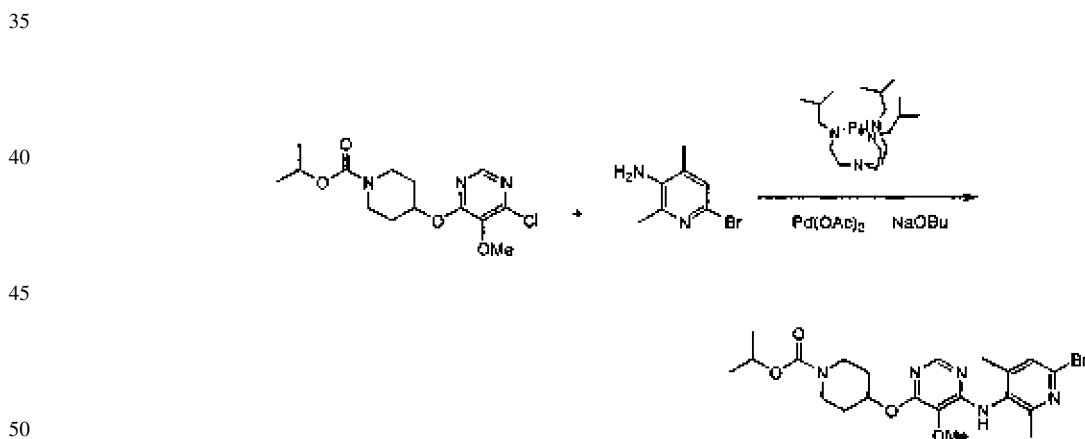


A una solución de 2,4-dimetilpiridin-3-amina (2,0 g, 16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se añadió una solución de bromo (3,16 g; 20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0°C durante 5 min. La reacción fue concentrada mediante vacío. La reacción fue vertida en H<sub>2</sub>O (50 ml), extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con solución Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, y secada con MgSO<sub>4</sub>. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fue concentrado mediante vacío para proporcionar el compuesto crudo. El crudo fue purificado con SiO<sub>2</sub> para dar 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,10 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,55-5,10 (b, 2H), 7,05 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub> de 201,06 fue de 202,3 (MH<sup>+</sup>).

25

### 30 Paso C

*Preparación de 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo*



A una solución 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (2,0 g, 6,1 mmol) en 10 ml de dioxano, se añadió 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina (1,0 g, 5,1 mmol), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (0,35 g, 1,0 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,11 g, 0,51 mmol), y NaO-*t*-Bu (1,2 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada a 150°C durante 3 h. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en H<sub>2</sub>O. Los orgánicos fueron extraídos con acetato de etilo y secados con MgSO<sub>4</sub>. El acetato de etilo se concentró mediante vacío y se purificó con SiO<sub>2</sub> para dar 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,24-1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,14-8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 8,37 (s, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> de 494,31 fue de 495,2 (MH<sup>+</sup>).

55

60

65

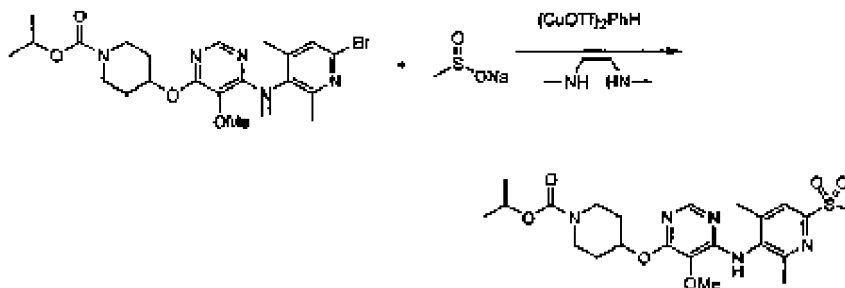
## Paso D

Preparación de 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonyl)-piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 102)

5

10

15



20 A una solución de 4-(6-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (500 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de DMSO, se añadió sulfonato de sodio (0,36 g, 3,5 mmol),  $(\text{CuOTf})_2\text{PhH}$  (0,051 g, 0,10 mmol), y  $\text{N,N}'$ -dimetiletilamina (0,018 g 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 8 h. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en  $\text{H}_2\text{O}$ . Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . El acetato de etilo se concentró por medio de vacío y se purificó con  $\text{SiO}_2$  para proporcionar 4-(6-(2,4-dimetil-6-(metilsulfonyl)-piridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24 (d,  $J = 1,6$  Hz, 6H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,21-5,35 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  de 493,58 fue de 494,5 ( $\text{MH}^+$ ).

30

## Ejemplo 9.40

Preparación de 4-{6-[6-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 103)

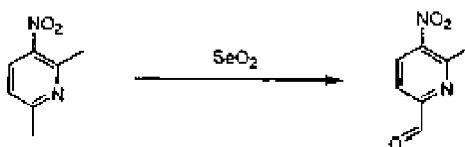
35

## Paso A

Preparación de 6-metil-5-nitropicolinaldehído

40

45



50

Una solución de 2,6-dimetil-3-nitropiridina (50 g, 329 mmol) y  $\text{SeO}_2$  (5,02 g, 27,9 mmol) en dioxano (500 ml) fue calentada a reflujo durante 16 horas. La solución fue filtrada, el disolvente eliminado y el residuo purificado directamente por cromatografía en columna (20% EtOAc/hexanos). El material fue recristalizado a partir de acetato de etilo para dar 41 g de 6-metil-5-nitropicolinaldehído (41 g, 75%), un sólido amarillo pálido;  $^1\text{HMNR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,94 (s, 3H), 7,98 (d,  $J = 8,34$ , 1H), 8,41 (d,  $J = 8,34$ , 1H), 10,09 (s, 1H). La masa exacta calculada para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$  de 166,04, fue de 167,12 MS m/z ( $\text{MH}^+$ ).

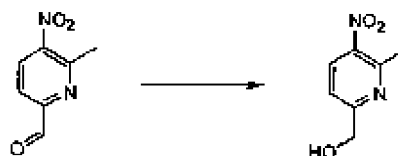
55

## Paso B

Preparación de (6-metil-5-nitropiridin-2-il)-metanol

60

65



Una solución de 6-metil-5-nitropicolinaldehído (50 g, 329 mmol) en etanol (200 ml) fue enfriada a  $10^\circ\text{C}$  y borohidruro de sodio (5,9 g, 157 mmol) fue añadido porción a porción. La solución se dejó en agitación durante una hora y

## ES 2 333 824 T4

media, el etanol se eliminó y el residuo fue dividido entre Acetato de etilo y agua, la fase orgánica lavada con solución saturada de cloruro sódico, y secada con sulfato de magnesio y recogida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (10-40% acetato de etilo/hexanos) para dar (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (12 g, 91%), un sólido blanco pálido. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,89 (s, 3H), 3,55 (t, *J* = 5,05, 1H), 4,83 (d, *J* = 4,55, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,34, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,34, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de 168,05 fue de 169,10 MS m/z (MH<sup>+</sup>).

### Paso C

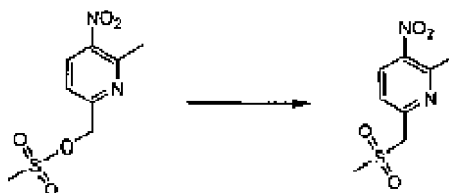
10 *Preparación de (6-metil-5-nitropiridin-2-il)-metil metanosulfonato*



20 (6-Metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (12 g, 71 mmol), y trietilamina (9,4 g, 93 mmol) en THF (300 ml) fue enfriada en un baño de hielo a 10°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (9,0 g, 79 mmol) gota a gota y la solución fue agitada durante una hora, luego filtrada para eliminar trietilamina HCl, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida en un rotavapor (con la temperatura del baño a 35°C) y (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metil metanosulfonato (17 g, 97%), un aceite marrón que fue usado directamente como tal. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,87 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,34, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,34, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> de 246,03 fue de 247,10 MS m/z (MH<sup>+</sup>).

### Paso D

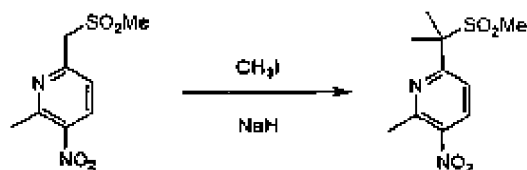
30 *Preparación de 2-metil-6-(metilsulfonilmetil)-3-nitropiridina*



40 (6-Metil-5-nitropiridin-2-il)-metil metanosulfonato (17,48 g, 71 mmol) fue añadido a 100 ml de DMSO, y NaSO<sub>2</sub>Me (25,37 g, 248,5 mmol) fue añadido porción a porción, la solución calentada a 120°C y agitada durante 15 minutos, enfriada y dividida entre EtOAc y agua, la fase orgánica lavada con solución saturada de cloruro sódico y secada con Sulfato de Magnesio y el disolvente eliminado. El residuo fue lavado con 50 ml EtOAc y filtrado para proporcionar 2-metil-6-(metilsulfonil-metil)-3-nitropiridina (11,45 g, 70,04% rendimiento), el cual tiene una pureza suficiente para uso posterior. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,87 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,34, 1H), 8,4 (d, *J* = 8,34, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S de 230,04 fue de 231,12 MS m/z (MH<sup>+</sup>).

### Paso E

50 *Preparación de 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)-3-nitropiridina*



60 A una solución de 2-metil-6-(metilsulfonilmetil)-3-nitropiridina (1,54 g, 6,689 mmol) en 200 ml THF, se añadió yodometano (1,252 ml, 20,07 mmol) e hidruro de sodio (60% dispersión, 1,1 g, 27,6 mmol). La mezcla roja oscura fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces, parada con hielo-agua, parcialmente concentrada, y extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas. El residuo fue purificado mediante CC (hexano/AcOEt 2:1 → 1:1) para dar 2-metil-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)-3-nitropiridina

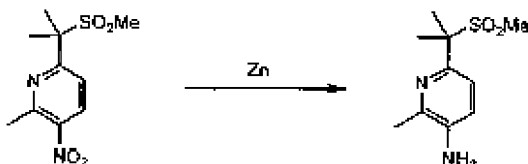
## ES 2 333 824 T4

(1,374 g, 80%) como sólido blanco. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,92 (s, 6H), 2,85 (s,3H), 2,88 (s, 3H), 7,69-7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,32-8,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S de 258,07 fue de 259,2 (MH<sup>+</sup>).

5 Paso F

*Preparación de 2-metil-6-(2-(metilsulfonyl)-propan-2-il)-piridin-3-amina*

10



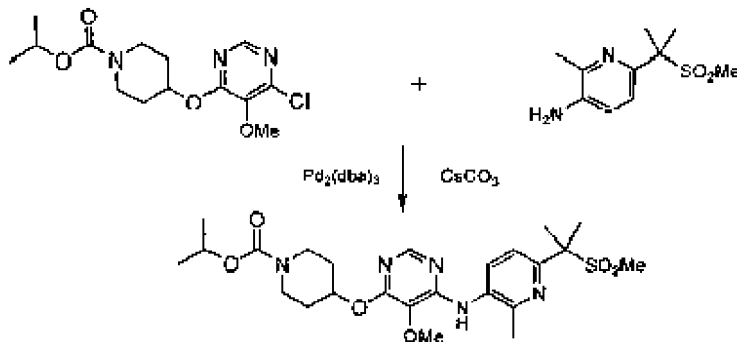
15

A una solución de 2-metil-6-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)-3-nitropiridina (1,27 g, 4,92 mmol) en 50 ml ácido acético, se añadió polvo de zinc (1,6 g, 24,5 mmol) en pequeñas porciones bajo enfriamiento en hielo. Tras 1 h, más polvo de zinc (alrededor de 2 g, 31 mmol) fue añadido en pequeñas porciones y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora más. Los sólidos fueron filtrados, lavados con CH<sub>3</sub>CN, y el filtrado fue concentrado. El residuo se purificó mediante CC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1 + 1% NEt<sub>3</sub>). Las fracciones que contenían el producto fueron concentradas y repurificadas por HPLC. Las fracciones que contenían el producto fueron parcialmente concentradas y el residuo fue extraído con NaHCO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas para dar 2-metil-6-(2-(metilsulfonyl)-propan-2-il)-piridin-3-amina (0,664 g, 59% rendimiento) como sólido blanco. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,84 (s, 6H), 2,39 (s,3H), 2,76 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,92-6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29-7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S de 228,09, fue de 229,2 (MH<sup>+</sup>).

30 Paso G

*Preparación de 4-{6-[6-(1-Metanosulfonyl-1-metil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo (Compuesto 103)*

35



40

45

Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (78,5 mg, 0,238 mmol), 2-metil-6-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)piridin-3-amina (54,3 mg, 0,238 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20,0 mg, 0,0218 mmol),bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (3,0 mg, 0,0101 μmol), y carbonato de cesio (160 mg, 0,491 mmol) en dioxano 4M fue calentada mediante irradiación por microondas a 100°C. La mezcla fue purificada por HPLC; las fracciones que contenían el producto fueron parcialmente concentradas, y el residuo fue extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> 1M. Las fases orgánicas fueron secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas para dar 4-(5-metoxi-6-(2-metil-6-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-iloxi)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (4,6 mg, 4%) como sólido blanco. <sup>1</sup>HMNR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,16-1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,87 (s,6H), 2,01-2,06 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,51-7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,51-8,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). La masa exacta calculada para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S de 521,23, fue de 522,5 (MH<sup>+</sup>).

60

Ejemplo 10

*Protocolo para Dosis-Respuesta de RUP3 en Melanóforos*

65

Los melanóforos se mantuvieron en cultivo tal como se reportó por Potenza, M. N. y Lemer, M.R., en Pigment Cell Research, vol. 5, 372-378, 1992 y se transfectaron con el vector de expresión de RUP3 (Pcmv) mediante electroporación. Después de la electroporación, las células transfectadas se plaquearon en placas de 96 pocillos para el

## ES 2 333 824 T4

ensayo. Las células se dejaron crecer durante 48 horas con el fin de recuperarse de la electroporación y alcanzar niveles máximos expresión del receptor.

5 En el día del ensayo, el medio de crecimiento de las células se reemplazó con tampón sin suero que contenía melatonina 10 nM. La melatonina actúa vía un GPCR acoplado a Gi en los melanóforos para disminuir los niveles de cAMP intracelulares. En respuesta a la disminución de los niveles de AMPc, los melanóforos translocan su pigmento al centro de las células. El efecto neto de ello es una disminución significativa en la lectura de la absorbancia de la monocapa celular en el pocillo, cuantificado a 600-650 nM.

10 Al cabo de una hora de incubación con melatonina, las células se transformaron en agregados completamente pigmentados. En este punto se determinó la lectura basal de la absorbancia. A continuación, se añadieron diluciones seriadas de los compuestos test a la placa y los compuestos que estimulaban RUP3 produjeron un aumento intracelular de los niveles de cAMP. En respuesta a estos niveles aumentados de cAMP, los melanóforos retornaron su pigmento a la periferia de la célula. Al cabo de una hora, las células estimuladas estaban dispersadas y completamente pigmentadas. La monocapa celular en el estado disperso absorbe mucha más luz en el intervalo de 600-650 nm. El aumento  
15 cuantificado en la absorbancia comparado con la lectura basal permite cuantificar el grado de estimulación del receptor y trazar una curva dosis-respuesta.

20 Los compuestos en los ejemplos anteriores se cribaron utilizando el ensayo de dispersión de melanóforos, tal como se describió anteriormente. Los compuestos representativos de la presente invención y sus valores EC50 correspondientes se muestran en la Tabla 3 de más adelante. Algunos compuestos que se muestran en los Ejemplos presentaron actividades EC<sub>50</sub> en el ensayo de dispersión de melanóforos inferior a aproximadamente 10 µl.

25 TABLA 3

Compuesto	RUP3 (EC <sub>50</sub> )(nM)
10	26
24	0,49
76	2,51

35 Los compuestos de la presente invención tienen solubilidades acuosas inesperadas. Por ejemplo, el compuesto 77 tiene una solubilidad acuosa de 0,19 mg/ml, (pH-5) y 1,12 mg/ml (pH-2); y el compuesto 78 tiene una solubilidad acuosa de 0,38 mg/ml (pH-5) y 1,45 mg/ml (pH-2).

40 Cada una de las realizaciones de la presente invención puede alternativamente limitarse a relacionar dichos compuestos que demuestren una unión a RUP3 de 100 veces o superior comparado con el receptor del factor liberador de corticotrofina-1 (CRF-1); una revisión reciente de los compuestos de CRF-1 puede hallarse en Expert Opin. Ther. Patents 2002, 12(11), 1619-1630.

45 Los expertos en la materia reconocerán que diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones con los ejemplos que se muestran aquí pueden realizarse sin desviarse del ámbito de la invención tal como se define en las reivindicaciones anexadas.

50

55

60

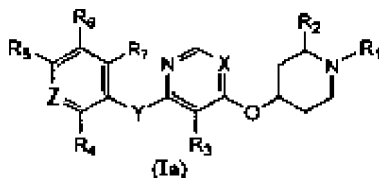
65

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

(a) un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV); y

(b) un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (Ia) y las sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:



en donde,

X es N o CR<sub>8</sub>, en donde R<sub>8</sub> es H o halógeno;

Y es NH u O:

Z es CH o N;

R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi, oxadiazolil o pirimidinil,

en donde dicho carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi, oxadiazolil y pirimidinil se sustituyen opcionalmente cada uno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alcoxi y C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o C<sub>1-4</sub> alquil;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi, O-C<sub>2-4</sub>-alquinil, o hidroxil;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de: H, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>2-4</sub> alquinil y halógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de:

C<sub>1-4</sub> acilsulfonamida, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquil, C<sub>1-4</sub> alquilamino, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil, C<sub>1-4</sub> alquiltio, grupo ciano, heterociclil, di-C<sub>1-4</sub>-dialquilamino y sulfonamida,

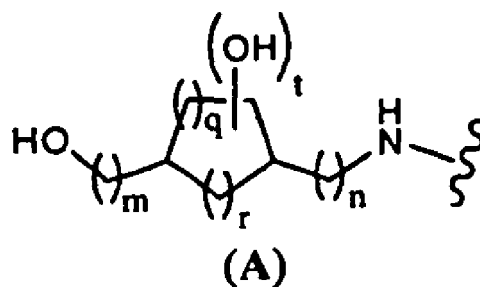
en donde dicho C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alquilamino, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-4</sub>alquiltio, di-C<sub>1-4</sub>-dialquilamino y heterociclil se sustituyen opcionalmente cada uno con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

C<sub>2-4</sub> alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alquilcarboxamida, C<sub>1-4</sub> alquilsulfonil, C<sub>3-5</sub> cicloalquil, C<sub>3-5</sub> cicloalquiloxi, di-C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxamida, hidroxil y fosfonooxi,

en donde dicha C<sub>1-4</sub> alquilcarboxamida se sustituye opcionalmente con hidroxilo;

o

R<sub>5</sub> es un grupo de Fórmula (A):



en donde:

“m”, “n” y “q” son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

## ES 2 333 824 T4

“r” es 0, 1, ó 2; y “t” es 0 ó 1;

R<sub>6</sub> es H o halógeno; y

5 R<sub>7</sub> es H o C<sub>1-4</sub> alquil.

2. Composición según la reivindicación 1, en donde X es N.

10 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en donde Y es NH.

4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en donde Y es O.

15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es CH.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es N.

20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sub>1</sub> es carbo-C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con C<sub>3-5</sub> cicloalquil.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sub>1</sub> se selecciona a partir de: C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), C(O)OCH<sub>2</sub>-ciclopropil y C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)(ciclopropil).

25 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sub>1</sub> es oxadiazolil opcionalmente sustituido con un grupo C<sub>1-4</sub>alquil.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sub>1</sub> es pirimidinil opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>.

30 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R<sub>2</sub> es H.

12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi.

35 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sub>3</sub> es OCH<sub>3</sub> u OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R<sub>4</sub> se selecciona a partir de: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, y C≡CH.

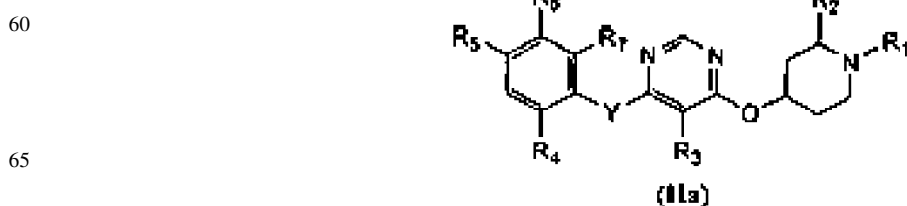
40 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de: OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonil-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonil-azetidín-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

50 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R<sub>5</sub> se selecciona a partir de: OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, grupo amino, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R<sub>6</sub> es H.

55 18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R<sub>7</sub> es H.

19. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (IIa) y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables.



## ES 2 333 824 T4

en donde,

Y es NH u O;

5  $R_1$  es carbo $C_{1-6}$ -alcoxi sustituido opcionalmente con  $C_{3-5}$  cicloalquil;

$R_2$  es H o  $CH_3$ ;

$R_3$  es  $C_{1-4}$  alcoxi;

10

$R_4$  se selecciona a partir de: H,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F, y Cl;

$R_5$  se selecciona a partir de:

15

$OCH_2CH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , grupo ciano,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2O$ -ciclopropil,  $NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ ,  $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ , 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il,  $CH_2C(O)N(CH_3)_2$ , 3-metanosulfonyl-azetidin-1-il,  $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $SCH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OH$ ,  $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$  y  $S(O)_2NH_2$ ;

20

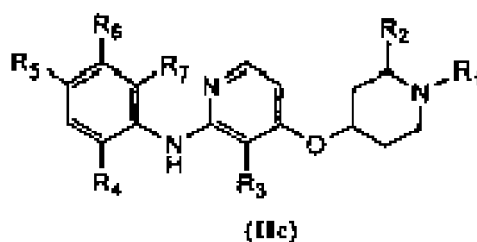
$R_6$  es H o F; y

25

$R_7$  es H o  $CH_3$ .

20. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (IIc) y las sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables.

30



40

en donde,

45

$R_1$  es carbo $C_{1-6}$ -alcoxi sustituido opcionalmente con  $C_{3-5}$  cicloalquil;

$R_2$  es H o  $CH_3$ ;

50

$R_3$  es  $C_{1-4}$  alcoxi;

$R_4$  se selecciona a partir de: H,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F, y Cl;

$R_5$  se selecciona a partir de:

55

$OCH_2CH_2CH_3$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH_2OH$ , grupo ciano,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2O$ -ciclopropil,  $NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $NHCH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ ,  $N(CH_3)CH_2CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ , 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il,  $CH_2C(O)N(CH_3)_2$ , 3-metanosulfonyl-azetidin-1-il,  $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $SCH_2CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$ ,  $NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $S(O)_2CH_2CH_2OH$ ,  $OCH_2CH_2OP(O)(OH)_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$  y  $S(O)_2NH_2$ ;

60

$R_6$  es H o F; y

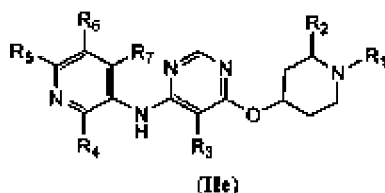
65

$R_7$  es H o  $CH_3$ .

## ES 2 333 824 T4

21. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (Iie) y las sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables.

5



10

15 en donde,

R<sub>1</sub> es carboC<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

20

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, y Cl;

25

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de:

30

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonyl-azetidín-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

35

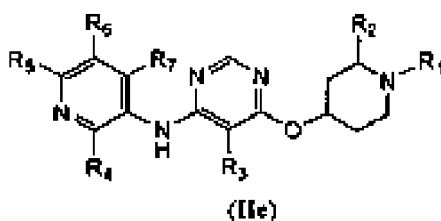
R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

40

22. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (Iie) y las sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables.

45



50

en donde,

55

R<sub>1</sub> es carboC<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

60

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, y Cl;

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de:

65

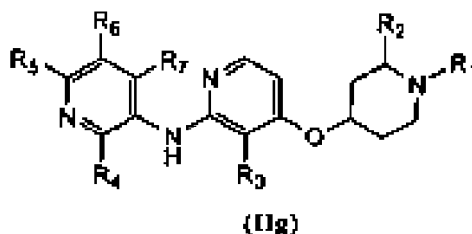
OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

# ES 2 333 824 T4

R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

23. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (IIg) y las sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables.



en donde,

R<sub>1</sub> es carboC<sub>1-6</sub>-alcoxi sustituido opcionalmente con C<sub>3-5</sub> cicloalquil;

R<sub>2</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona a partir de: H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, y Cl;

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de:

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, grupo ciano, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-ciclopropil, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, 3-metanosulfonyl-piperidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-metanosulfonyl-azetidin-1-il, CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub> y S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> es H o F; y

R<sub>7</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

24. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:

4-[6-(4-Metanosulfonyl-2-metoxi-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-{6-[6-(2-metanosulfonyl-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de 1-ciclopropil-etilo;

4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-{6-[6-(2-Metanosulfonyl-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-{5-Metoxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

## ES 2 333 824 T4

- 4- {6-[6-(2-Metanosulfonil-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 5 4- {6-[6-(2-Hidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {6-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 10 4- {5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 15 4- {6-[6-(2-Metanosulfonil-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- [6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 20 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenilamino}-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 25 4- {6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-fenilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 30 4- {6-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 35 4- {5-Metoxi-6-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 40 4- {6-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo; y
- 4- {5-Metoxi-6-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.
- 45
25. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:
- 50 4-[2-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- [5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 55 4- {2-[2-Etil-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-2-metil-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 60 4- {5-Fluoro-2-[6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4- {2-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 65 4- {2-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

## ES 2 333 824 T4

- 4-[2-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(2-Cloro-4-ciano-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 5 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 10 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(3-Hidroxi-butil)-2-metoxi-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 15 4-[2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[3-Etoxi-2-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenilamino]-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 20 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-propionilsulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 25 (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-piperidina-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina;
- (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{3-metoxi-4-[1-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-piridin-2-il}-amina;
- 30 4-{2-[6-(2-Ciclopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(2-Cloro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-fluoro-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 35 4-[3-Etoxi-2-(4-metanosulfonil-2-metoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(5-Fluoro-2-metil-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 40 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-hidroxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 45 4-[2-(2-Cloro-4-propoxi-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 50 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-(2-{6-[2-(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-ilamino}-3-metoxi-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 55 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 60 4-[2-(3-Metanosulfonil-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-ilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(3-Metanosulfonil-azetidina-1-il)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 65 4-[3-Etililoxi-2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

## ES 2 333 824 T4

- 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[2-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenilamino)-3-metoxi-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de sec-butilo;
- 4-{2-[6-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfoniooxi-etoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propoxi)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[3-Metoxi-2-(2-metoxi-4-sulfamoil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[2-Fluoro-4-(3-fosfonooxi-propil)-fenilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(2-fosfonooxi-etil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{3-Metoxi-2-[2-metil-6-(3-fosfonooxi-propil)-piridin-3-ilamino]-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.
26. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:
- (S)-4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de 1-ciclopropil-etilo;
- (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{4-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-3-metoxi-piridin-2-il}-amina;
- 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-{2-[6-(2-Metanosulfonil-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-3-metoxi-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[6-(6-Dimetilcarbamoilmetil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo; y

## ES 2 333 824 T4

4-{6-[6-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.

5 27. Composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:

10 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo.

28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV se selecciona a partir de:

15 Valina-pirrolidida

3-(L-isoleucil)tiatzolidina

20 1-[2-[5-cianopiridin-2-il]amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728),

3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-1-butanona (MK-0431),

25 (1-[[3-hidroxi-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237),

(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il) acetil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118), y

30 Ácido [1-[2(S)-Amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]borónico (PT-100).

35 29. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-1-butanona (MK-0431).

30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es (1-[[3-hidroxi-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237).

40 31. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es (1S,3S, 5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118).

45 32. Procedimiento de preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) y dicho compuesto.

33. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 34. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 33, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV), dicho compuesto y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable.

35. Composición según la reivindicación 1, en donde

55 el compuesto se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:

60 4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo; y

dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo [4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-1-butanona (MK-0431).

65 36. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 35, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) y dicho compuesto.

## ES 2 333 824 T4

37. Composición según la reivindicación 35, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 37, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV), dicho compuesto y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Procedimiento según la reivindicación 38, que comprende además la etapa de preparar una forma de dosificación unitaria de la composición.

40. Composición según la reivindicación 1, en donde

el compuesto se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:

4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo; y

dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237).

41. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 40, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) y dicho compuesto.

42. Composición según la reivindicación 40, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

43. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 42, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV), dicho compuesto y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable.

44. Procedimiento según la reivindicación 43, que comprende además la etapa de preparar una forma de dosificación unitaria de la composición.

45. Composición según la reivindicación 1, en donde

el compuesto se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables:

4-[6-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de isopropilo; y

dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV es (1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il) acetil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118).

46. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 45, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) y dicho compuesto.

47. Composición según la reivindicación 45, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

48. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 47, comprendiendo el procedimiento la mezcla de dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV), dicho compuesto y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable.

49. Procedimiento según la reivindicación 48, que comprende además la etapa de preparar una forma de dosificación unitaria de la composición.

50. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

51. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

52. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el metabolismo.

53. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento de la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, la tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia

## ES 2 333 824 T4

a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la dislipidemia o el síndrome X.

5 54. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, la tolerancia inadecuada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la dislipidemia o el síndrome X.

10 55. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento de la diabetes de tipo II del cuerpo humano o animal mediante terapia.

56. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

15 57. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo.

20 58. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento para disminuir la ingesta de alimentos en un individuo.

59. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento para inducir la saciedad en un individuo.

25 60. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento para inducir la saciedad en un individuo.

61. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 para su uso en un método de tratamiento para controlar la ganancia de peso en un individuo.

30 62. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, 33, 35, 37, 40, 42, 45 y 47 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento para controlar o disminuir la ganancia de peso en un individuo.

35

40

45

50

55

60

65

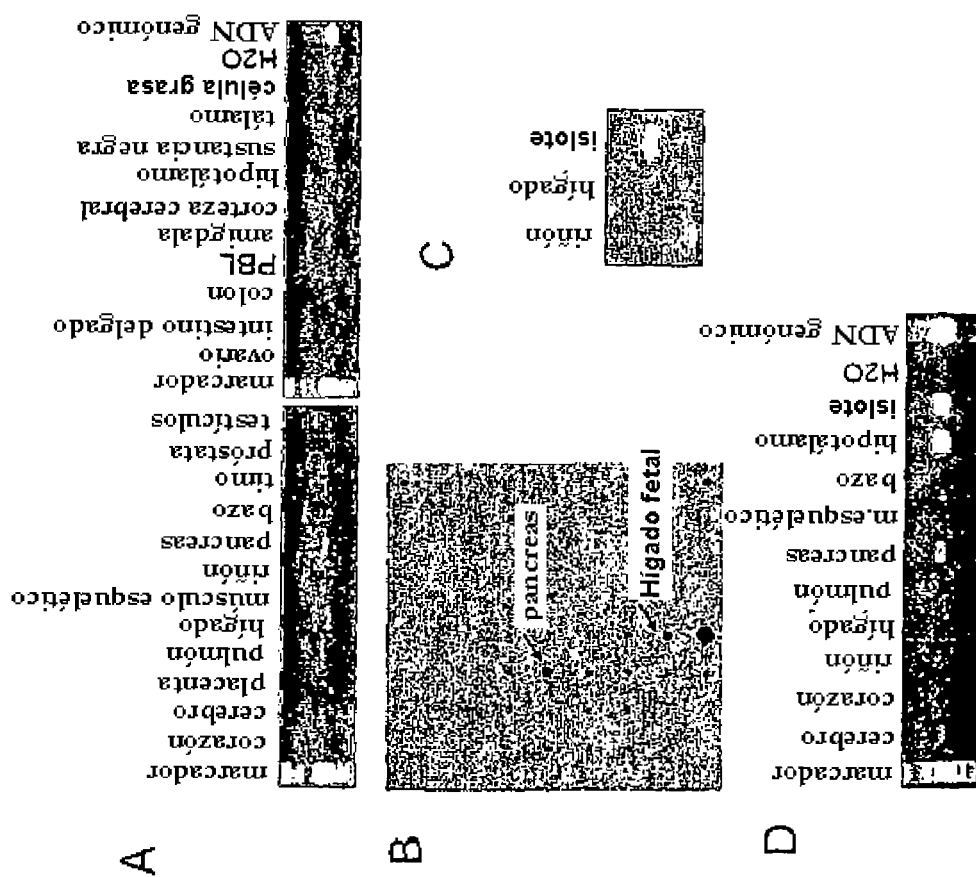


FIGURA I

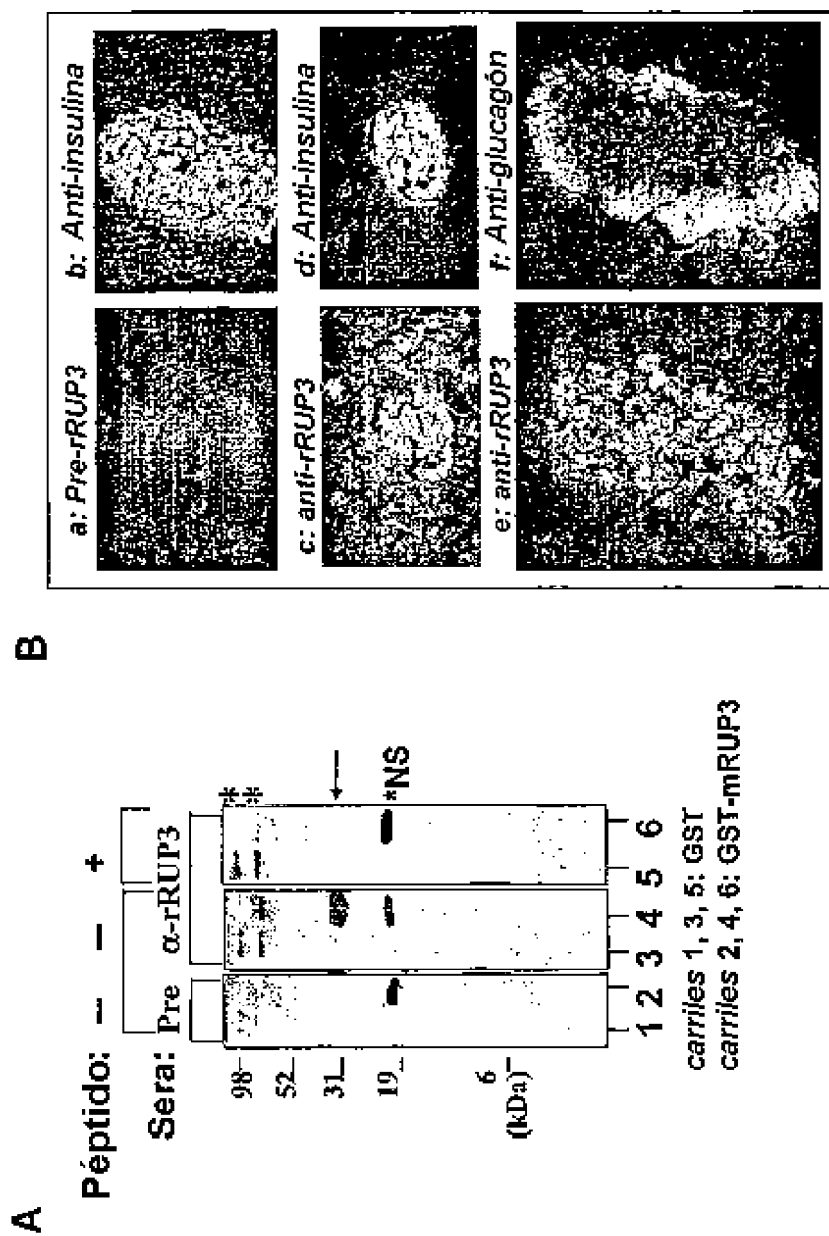


FIGURA 2

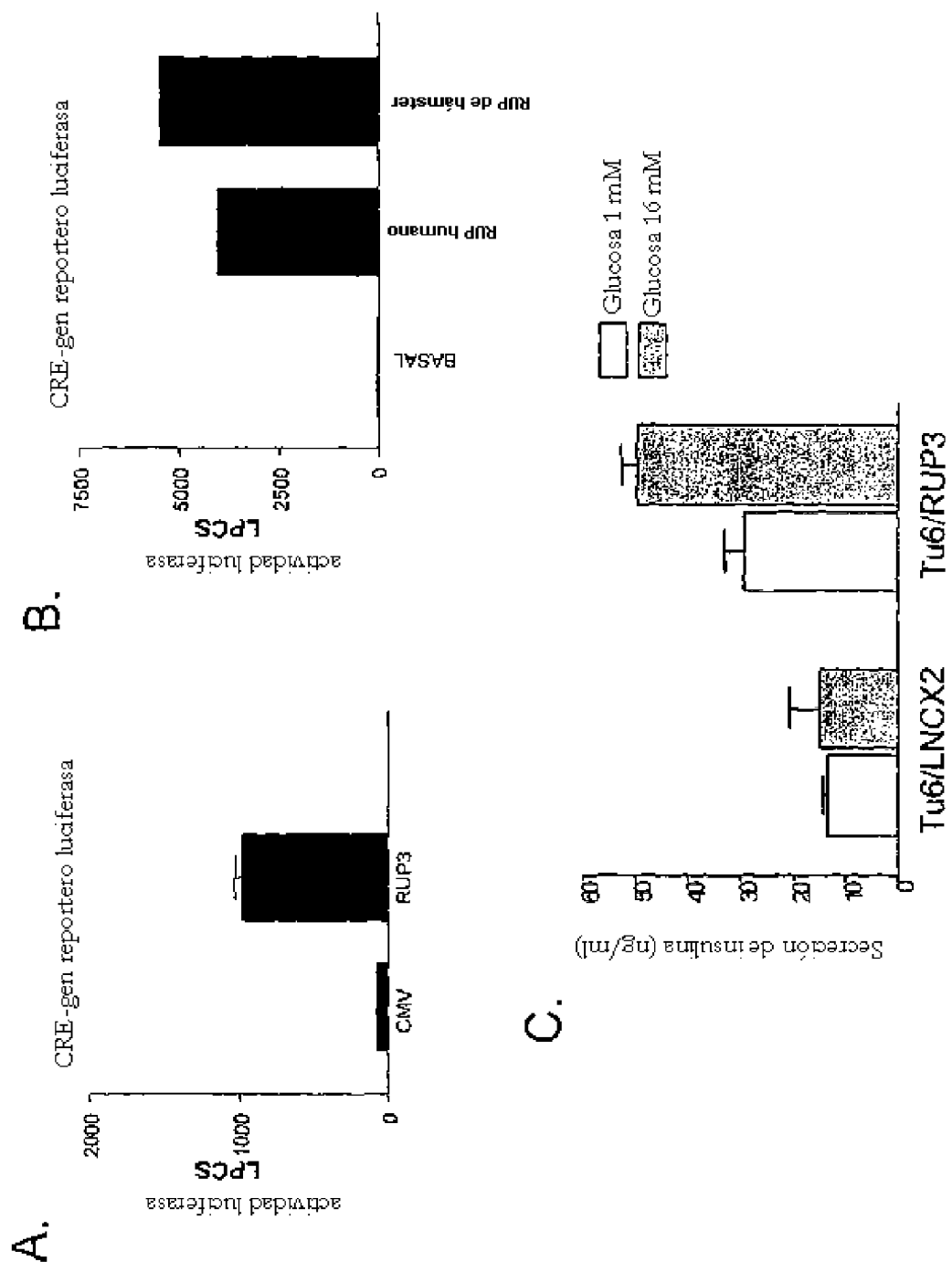


FIGURA 3

transferecia de ARN de RUP3

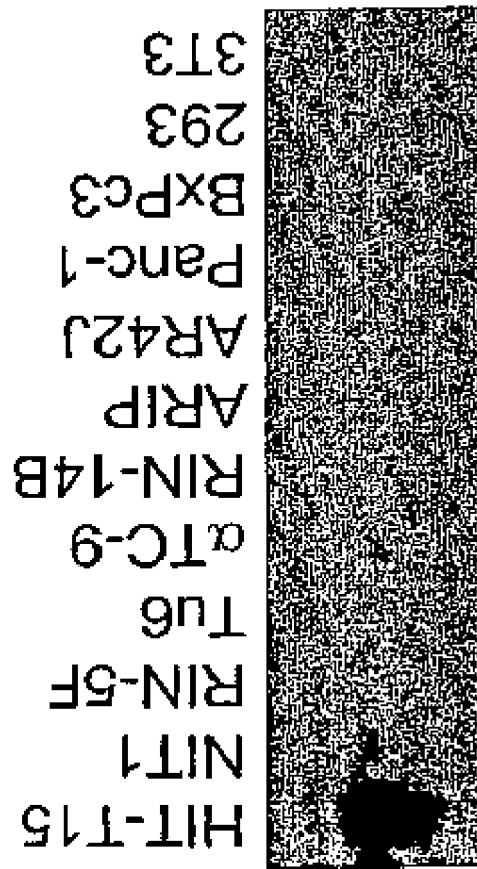


FIGURA 4

# ES 2 333 824 T4

## LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Arena Pharmaceuticals, Inc.  
Jones Robert M.  
5 Lehmann, Juerg  
Wong, Amy Siu-Ting  
Hurst, David  
Shin, Young-Jun
- 10 <120> DERIVADOS DE PIRIDINIL Y PIRIMIDINIL SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS
- <130> 101.WO1  
<160> 7
- 15 <170> PatentIn version 3.2  
<210> 1  
<211> 1191  
<212> ADN  
20 <213> *Homo sapiens*
- <400> 1

25

```
atgtaccat acgacgtccc agactacgct ggaagcctgg aatcaccctt ctcatttggg 60
gtgacccctg ctgtccctgg ctcctccatc attgctacta acacactagt ggctgtggcc 120
gtgctgctgt tpatccacaa gaatgatggg gtcagtcctt gcttcacctt gaactctggc 180
gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240
ccttccctgg ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttccctc 300
gcagctgccc ctgtccctac ggtcatgctg atcacccttg acaggtacct tgcctcaag 360
tagcctcttc gctacttgaa gatcatgagt gggctcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420
ctgtcyyllay lyltlltacc ctltgycttc ctcccactcg gaatcccat gtccagcag 480
actgctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540
ctctccctgg ttggcttctt cccagccatg ctctctcttg tcttctctc ctgcgacatg 600
ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaga tggaaacatg aggagccatg 660
gctggaggtt atcgatccc acggactccc agcgaccca aagctctccg tactgtgtct 720
gttctcattg ggagcttgc tccatctctg acccctctc ttatcactgg cattgtgcag 780
gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840
gtggcaact cctgctcaa cccactcacc tatcctatt ggcagaaga ggtgcgactg 900
cagctctacc acatggccc agagaggccc agggaaagt cctgtcacat cgtcactatc 960
tcggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagt cctgtcacat cgtcactatc 1020
tccagctcag agttgatgg cgaattcggg tccaaggcca attctgcaga taccagcac 1080
agtggcggcc gctcgagtct agagggccc cggctcgaag gtaagcctat cctaacctc 1140
ctctcggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a 1191
```

- 55
- <210> 2  
<211> 396  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 333 824 T4

<400> 2

5 Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser  
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala  
20 25 30

10 Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn  
35 40 45

15 Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr  
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser  
65 70 75 80

20 Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe  
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr  
100 105 110

25 Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile  
115 120 125

30 Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val  
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln  
145 150 155 160

35 Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His  
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu  
180 185 190

40 Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser  
195 200 205

45 Gln Gln Ala Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr  
210 215 220

50

55

60

65

# ES 2 333 824 T4

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser  
 225 230 235 240  
 5 Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr  
 245 250 255  
 Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu  
 260 265 270  
 10 Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro  
 275 280 285  
 Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His  
 290 295 300  
 15 Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu  
 305 310 315 320  
 20 Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His  
 325 330 335  
 Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys  
 340 345 350  
 25 Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu  
 355 360 365  
 Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu  
 370 375 380  
 30 Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His  
 385 390 395

35 <210> 3

<211> 24

<212> ADN

<213> Artificial

40 <220>

<223> *Homo sapiens* Cebador

<400> 3

45 cattgccggg ctgtggttag tgct

24

<210> 4

50 <211> 24

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

55 <223> *Homo sapiens* Cebador

<400> 4

60 ggcatagag agtgggttga gcag

24

<210> 5

65 <211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

# ES 2 333 824 T4

<220>

<223> Rata Cebador

5 <400> 5

catgggcct gcacctctt tg

22

10 <210> 6

<211> 24

<212> ADN

<213> Artificial

15 <220>

<223> Rata Cebador

20 <400> 6

gctccgatg gctgatgata gtga

24

<210> 7

25 <211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

<223> Secuencia nueva

<400> 7

35 Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile  
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly  
20

40

45

50

55

60

65