



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-189864-00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANALOGOS DE PRIMIDINILPIPERIDINILOXIPRIDINONA
COMO MODULADORES DE GPR119

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D. C., Octubre 23, 2012

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-189864-00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:03:49
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 4

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE :

1

X

Patente de Invención

X

Capítulo I.

Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: Alvaro.Correa@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: WACKER, Dean, A.; O'CONNOR, Stephen, P.; HONG, Zhenqiu

Dirección: Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América (Respectivamente)

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2011/031320

Fecha 06-04-2011

Publicación Internacional No. WO 2011/127106

Fecha 13-10-2011

6

Título (54)

ANALOGOS DE PIRIMIDINILPIPERIDINILOXIPIRIDINONA COMO MODULADORES DE GPR119

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/14; A61K 31/506; A61P 3/10

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

X

NO

US

08-04-2010

61/321,946

9

Comprobante de pago No.

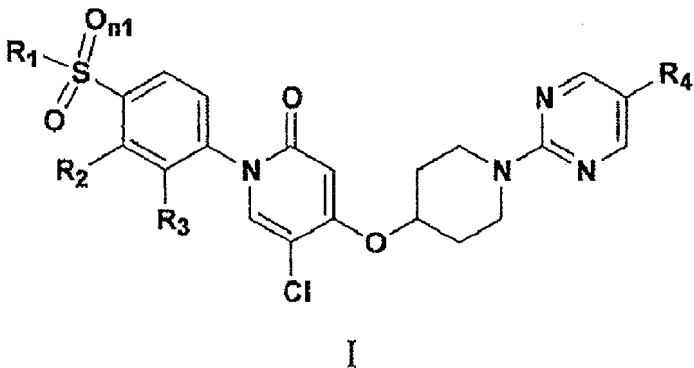
12-105238 - 12-0091800 - 12-0085905
12-0062520

Fecha: 06-09-2012 - 22-08-2012
20-06-2012

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante con traducción.
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos



11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20281

2012/015 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 105238	
				Bogotá D.C., Octubre 05 de 2012 - 17:39:01	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196431303	04/10/2012	85.596.100.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO		Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00		590.000.00
					\$590.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 12-189864- -00000-0000		
			Fecha: 2012-10-24 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 411 PRESENTACION Folios: 4		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 5 de 2012 - 17:39:21					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12 - 110.807
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2012

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			62520	20/06/2012	2,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			85905	22/08/2012	8,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			91800	06/09/2012	140,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5	59005-01-01	SOLICITUDES	
		XXX REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	150,000.00
		TOTAL :	= 150,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-189864- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-189864	0	7
2	14-106-10		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ✓
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexa a CD



No. 12-189864- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDA

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

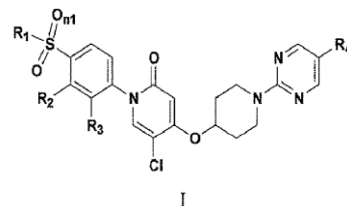
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. (32) Fecha (33) País 61/321,946 08-04-2010 US	(51) Int Cl: C07D 401/14; A61K 31/506; A61P 3/10 (71)Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (72) Inventor(es) WACKER, Dean, A.; O'CONNOR, Stephen, P.; HONG, Zhenqiu (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-11-2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2011 No. de solicitud: PCT/US2011/031320	(87) Publicación internacional Fecha: 13-10-2011 N° publicación: WO 2011/127106
(54) Título: ANALOGOS DE PIRIMIDINILPIPERIDINILOXIPIRIDINONA COMO MODULADORES DE GPR119	

RESUMEN:

Se proporcionan compuestos novedosos de fórmula I de estructura (I) o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que n₁, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento, que son moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119. Los moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119 son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades que requieren tratamiento terapéutico de modulación del receptor acoplado a proteína G GPR119. Así, la descripción también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos novedosos y a métodos para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 usando cualquiera de estos compuestos novedosos o una composición que comprende cualquiera de tales compuestos novedosos.

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14; A61K 31/506; A61P 3/10			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es): WACKER, Dean, A.; O'CONNOR, Stephen, P.; HONG, Zhenqiu			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/321,946	(32) Fecha 08-04-2010	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-11-2012		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud 06-04-2011 No. de solicitud: PCT/US2011/031320		Fecha: 13-10-2011 No. Publicación: WO 2011/127106	

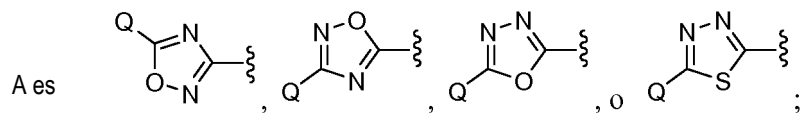


(54) Título: **ANALOGOS DE PIRIMIDINILPIPERIDINILOXIPIRIDINONA COMO MODULADORES DE GPR119**

(57) Resumen: Se proporcionan compuestos novedosos de fórmula I de estructura (I) o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que n₁, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento, que son moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119. Los moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119 son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades que requieren tratamiento terapéutico de modulación del receptor acoplado a proteína G GPR119. Así, la descripción también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos novedosos y a métodos para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 usando cualquiera de estos compuestos novedosos o una composición que comprende cualquiera de tales compuestos novedosos.

CONTINUA AL RESPALDO ...

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



Q es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros;

W es CH₂, O, o NH; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, m, n, t, y x se definen en la presente descripción. También se divulgan procedimientos de uso de los compuestos como agonistas selectivos para el receptor S1P1 acoplado a proteína G, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunitarias y enfermedad vascular.

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14; A61K 31/506; A61P 3/10

(71) Solicitante(s): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es): WACKER, Dean, A.; O'CONNOR, Stephen, P.; HONG, Zhenqiu

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/321,946	08-04-2010	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 08-11-2012

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13-10-2011

Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2011

N° publicación: WO 2011/127106

No. de solicitud: PCT/US2011/031320

(54) Título: **ANALOGOS DE PIRIMIDINILPIPERIDINILOXIPIRIDINONA COMO MODULADORES DE GPR119**

**ANALOGOS DE PIRIMIDINILPIPERIDINILOXIPYRIDINONA COMO
MODULADORES DE GPR119**

Campo de la Invención

5 La presente invención proporciona compuestos y análogos de piridona novedosos que son moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119, composiciones que los contienen y métodos para su uso, por ejemplo, para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119, por ejemplo, diabetes y obesidad.

Antecedentes de la Invención

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos, con 600,000 nuevos casos diagnosticados cada año. La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de trastornos caracterizados por una homeostasis anormal de la glucosa que da como resultado una glucemia elevada. Hay muchos tipos de diabetes, pero los dos más comunes son el Tipo 1 (también denominado diabetes mellitus dependiente de insulina o DMDI) y el Tipo 2 (también denominado diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI).

La etiología de los distintos tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todos los diabéticos tienen dos cosas en

común: sobreproducción de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad de expulsar la glucosa de la sangre al interior de las células, donde se convierte en el combustible principal del organismo.

5 Las personas que no tienen diabetes dependen de la insulina, una hormona fabricada en el páncreas, para transportar la glucosa desde la sangre al interior de las células del organismo. No obstante, las personas que tienen diabetes, bien no producen insulina o bien no pueden usar
10 eficazmente la insulina que producen; en consecuencia, no pueden transportar la glucosa eficazmente al interior de las células. La glucosa se acumula en la sangre creando una afección llamada hiperglucemia y, con el tiempo, puede provocar graves problemas de salud.

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

También se ha implicado la diabetes en el desarrollo de enfermedades renales, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, tiene lugar cuando se daña el "mecanismo de
5 filtro" del riñón y las proteínas se filtran a la orina en cantidades excesivas y, eventualmente, el riñón deja de funcionar correctamente. La diabetes es también una causa principal de lesión en la retina en la parte trasera del ojo y aumenta el riesgo de cataratas y glaucoma. Finalmente, la
10 diabetes está asociada con lesiones de los nervios, especialmente en las piernas y pies, lo que interfiere en la capacidad de sentir dolor y contribuye a graves infecciones. Las complicaciones de la diabetes, tomadas en conjunto, son una de las principales causas de muerte en la nación.

15 Muchas personas con DMNDI llevan estilos de vida sedentarios y son obesos, su peso es aproximadamente un 20% superior al peso recomendado para su altura y constitución. Además, la obesidad está caracterizada por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con
20 la DMNDI, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta de calorías y el gasto de energía, está muy relacionada con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales de experimentación y seres humanos. No obstante,
25 los mecanismos moleculares implicados en los síndromes

obesidad-diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento en la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege a los pacientes de la hiperglucemia (Le Stunff et al.,
5 *Diabetes*, 43:696-702 (1989)). Sin embargo, con el tiempo, la función de las células β se deteriora y la diabetes no dependiente de insulina se desarrolla en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P., *Diab. Metab. Rev.*, 5:505-509 (1989)) y (Brancati, F.L. et al., *Arch. Intern.*
10 *Med.*, 159:957-963 (1999)). Dada su alta prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido, de este modo, en el factor principal de riesgo de la DMNDI (Hill, J.O. et al., *Science*, 280:1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una parte de los pacientes a la
15 alteración en la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasa siguen siendo desconocidos. Las enfermedades más comunes con obesidad son las enfermedades cardiovasculares (en particular hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedades
20 de la vesícula biliar (en particular cáncer) y enfermedades de reproducción. La investigación ha demostrado que incluso una reducción modesta en el peso corporal puede corresponder a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

25 La obesidad aumenta considerablemente el riesgo de

desarrollar también enfermedades cardiovasculares. En la vanguardia de las complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad se encuentran la insuficiencia coronaria, las enfermedades ateromatosas y la insuficiencia cardiaca. Se estima que si el total de la población tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25% y el riesgo de insuficiencia cardiaca y de accidentes cerebrovasculares en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se multiplica por dos en sujetos de menos de 50 años de edad que tienen un 30% de sobrepeso. Los pacientes diabéticos afrontan un 30% de reducción en su esperanza de vida. Después de los 45 años de edad, las personas con diabetes tienen una probabilidad aproximadamente tres veces superior que las personas no diabéticas de padecer cardiopatías significativas y hasta cinco veces superior de sufrir una apoplejía. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre factores de riesgo de la DMNDI, la obesidad y la cardiopatía coronaria así como el valor potencial de un enfoque integrado que implique el tratamiento tanto de la obesidad como de la diabetes (Perry, I.J. et al., *BMJ*, 310:560-564 (1995)).

La diabetes de tipo 2 es el resultado de la pérdida progresiva de la función de las células β pancreáticas en presencia de resistencia a la insulina, conduciendo a una reducción global de la producción de insulina (Prentki, M. et

al., "Islet failure in type 2 diabetes", *J. Clin. Invest.*, 116:1802-1812 (2006)). Las células β son el tipo de células que almacenan y liberan insulina en respuesta a una elevación de la glucosa en el plasma o en respuesta a señales
5 hormonales del intestino después de la ingestión de alimento. La evidencia sugiere que en los diabéticos tipo 2 la tasa de muerte celular en células β (apoptosis) excede la de desarrollo de células β nuevas, dando como resultado una pérdida global en el número de células β (Butler, A.E. et
10 al., " β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", *Diabetes*, 52:102-110 (2003)). La apoptosis de células β puede surgir a partir de elevaciones persistentes en los niveles de glucosa en el plasma (glucotoxicidad) y/o los niveles de lípidos en el plasma
15 (lipotoxicidad).

Se sabe que los receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en el plasma (Ahren, B., "Autonomic regulation of
20 islet hormone secretion - Implications for health and disease", *Diabetologia*, 43:393-410 (2003)). Estos GPCR acoplados específicamente a la elevación de AMPc mediante la subunidad alfa G_s de la proteína G han demostrado que potencian la liberación desde las células β de insulina
25 estimulada por glucosa. Los GPCR estimuladores de AMP cíclico

en células β incluyen GLP-1, GIP, receptores adrenérgicos de $\beta 2$ y GPR119. Se sabe que el aumento de la concentración de AMPc en células β conduce a la activación de PKA, el cual se supone que impide la apertura de los canales de potasio sobre la superficie de las células β . La reducción en la salida de K^+ despolariza las células β conduciendo a una entrada de Ca^{++} que promueve la liberación de insulina.

El GPR119 (por ejemplo, GPR119 humano, GenBank® N° de acceso AAP72125 y sus alelos, por ejemplo, GPR119 murino, GenBank® N° de acceso AY288423 y sus alelos) es un GPCR localizado en la posición cromosómica Xp26.1 (Fredricksson, R. y col., "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", *FEBS Lett.*, 554:381-388 (2003)). El receptor se acopla a Gs y, cuando es estimulado, produce una elevación en el AMPc en una diversidad de tipos celulares que incluyen insulinomas derivados de células β (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005), publicaciones PCT números WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121 y WO 06/083491, y documento EP 1338651). Se ha demostrado que el receptor está localizado en las células β del páncreas en una serie de especies, así como en tipos de células específicos del tracto gastrointestinal.

La activación de GPR119, con ligandos agonistas tales como lisofosfatidilcolina, produce un incremento dependiente de la glucosa en la secreción de insulina desde los islotes murinos primarios y varias líneas celulares de insulinomas, tales
5 como NIT-1 y HIT-T15 (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005); Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by
10 enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology*, doi:10.1210/ en.2006-1608 (2007)).

Cuando se administran los activadores de GPR119 a ratones normales o ratones propensos a la diabetes debido a mutación genética, se observan mejoras en la tolerancia a la
15 glucosa antes del ensayo oral de tolerancia a la glucosa. Se observa también un incremento efímero en los niveles de péptido 1 similar al glucagón en plasma y de insulina en plasma en estos animales tratados (Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing
20 glucose-dependent insulin release", *Endocrinology*, doi:10.1210/ en.2006-1608 (2007)). Además de los efectos sobre los niveles de glucosa en plasma, se ha demostrado que los activadores de GPR119 producen reducciones en la ingesta de alimento aguda y reducen el peso corporal en ratas después
25 de una administración crónica (Overton, H.A. et al.,

"Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", *Cell Metabolism*, 3:167-175 (2006), y las solicitudes de PTC números WO 05/007647 y WO 5 05/007658).

Por consiguiente, los compuestos que activan GPR119 podrían demostrar una amplia gama de utilidades en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunes, metabólicas, cancerígenas y/o 10 cardiovasculares. Las publicaciones PCT números WO 2008/137435 A1, WO 2008/137436 A1, WO 2009/012277 A1, WO 2009/012275 A1 (incorporadas en la presente memoria por referencia y cedidas al presente solicitante) y WO 2010/009183 A1, describen compuestos que activan GPR119. Las 15 referencias también describen diversos procesos para preparar estos compuestos.

Es deseable encontrar nuevos compuestos con características farmacológicas mejoradas en comparación con los activadores de GPR119 conocidos. Por ejemplo, es deseable 20 encontrar nuevos compuestos con actividad hacia GPR119 mejorada y selectividad por GPR119 frente a otros receptores acoplados a la proteína G (en este caso, receptor 5HT2A). También es deseable encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más de las siguientes 25 categorías:

(a) propiedades farmacéuticas (en este caso, solubilidad, permeabilidad, idoneidad para formulaciones de liberación sostenida);

(b) requerimientos de dosis (por ejemplo, menores dosis
5 y/o dosificación una vez al día);

(c) factores que reduzcan las características de concentración en sangre pico-valle (en este caso, aclaramiento y/o volumen de distribución);

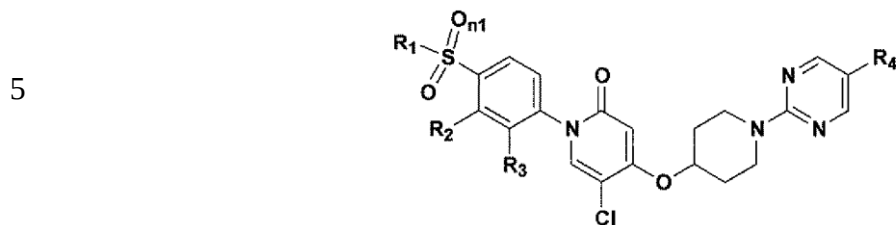
(d) factores que aumenten la concentración del
10 principio activo en el receptor (en este caso, unión a proteína, volumen de distribución);

(e) factores que reduzcan la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos (inhibición o inducción de la enzima citocromo P450, tal como inhibición de CYP 2D6,
15 véase Dresser, G.K. et al., *Clin. Pharmacokinet.*, 38:41-57 (2000), que se incorpora en el presente documento por referencia); y

(f) factores que reduzcan la posibilidad de efectos secundarios adversos (por ejemplo, selectividad farmacológica
20 por otros receptores acoplados a proteína G, reactividad química o metabólica potencial, penetración limitada en el SNC, selectividad por un canal iónico). Es especialmente deseable encontrar compuestos que tengan una combinación deseable de las características farmacológicas anteriormente
25 citadas.

Sumario de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura general de la fórmula I:



o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen a continuación.

10

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de receptores acoplados a proteína G. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención modulan la actividad de receptores acoplados a proteína G GPR119 ("GPR119"). En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con el GPR119, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes, obesidad y otras enfermedades. Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con la modulación del receptor acoplado a proteína G GPR119 que pueden prevenirse, modularse o tratarse de acuerdo con la presente invención

15

20

25

incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardiaco anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, isquemia no cardiaca, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurogenerativa, trastornos lipídicos, demencia y discapacidad cognitiva, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y glaucoma.

Además, la presente invención se refiere a un producto formulado, en el que la formulación seleccionada se fabrica usando un compuesto de fórmula I como el único ingrediente activo o por combinación de (a) un compuesto de fórmula I (usando cualquiera de las modalidades de compuestos enumeradas en el presente documento) y (b) un ingrediente activo adicional, por ejemplo, un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

Además, la presente invención se refiere a un producto formulado en el que la formulación seleccionada se prepara usando un compuesto de Fórmula I como único ingrediente

activo o combinando (a) un compuesto de Fórmula I (usando cualquiera de las modalidades de compuesto listadas en el presente documento) y (b) un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4), en el que el inhibidor de DPP4 es saxagliptina.

Además, en otra modalidad de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Además, en otra modalidad de la presente invención se proporciona un método para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119, tal como se ha definido anteriormente y a continuación, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, en este caso, humano, que necesite el tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o con agentes distintos.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir, modular o tratar las enfermedades, como se ha definido anteriormente y, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo a un paciente mamífero, es decir, un ser humano, que necesite tratamiento.

Además, la presente invención describe compuestos que tienen una mejora beneficiosa, preferiblemente el doble, más preferiblemente del triple en la actividad/selectividad de GPR119, en particular, reducción de glucosa *in vivo*, en comparación con compuestos descritos previamente en la técnica, tales como los descritos en la publicación PCT N° WO 2009/012275 A1.

La presente invención también describe compuestos que tienen una mejora beneficiosa en la estabilidad metabólica, en particular, estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos, en comparación con compuestos descritos previamente en la técnica, tal como los descritos en la publicación PCT N° WO 2009/012275 A1.

Por otro lado, los compuestos de la presente invención presentan ventajas inesperadas sobre compuestos descritos previamente en la técnica, tales como los descritos en la publicación PCT N° WO 2009/012275 A1. Los presentes compuestos han mostrado en un ensayo tener una combinación

deseable de reducción de glucosa *in vivo* y estabilidad metabólica en un ensayo de microsomas hepáticos humanos. Tales compuestos serán más útiles en el tratamiento, inhibición o alivio de una o más enfermedades o trastornos
5 que se describen en el presente documento.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Patrones de polvo experimentales y simulados de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-2(1H)-ona, base
10 libre, Forma A.5-1.

Figura 2. Patrones de polvo experimentales y simulados de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-2(1H)-ona, Forma N-
2.

15 Figura 3. Patrones de polvo experimentales y simulados de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-2(1H)-ona, base libre, Forma AN.5-1.

Figura 4. Patrones de polvo experimentales y simulados
20 de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-2(1H)-ona, base libre, Forma E.5-1.

Figura 5. Patrones de polvo simulados de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-2(1H)-ona, base libre, Forma
25

IPA.5-1.

Figura 6. Patrón de polvo experimental simulado de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, material P-6.

Figura 7. DSC de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, Forma N-2.

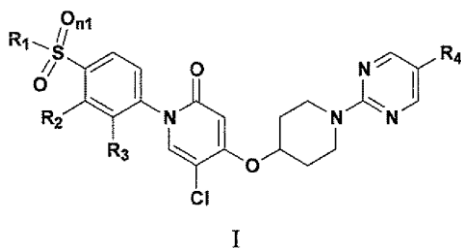
Figura 8. TGA de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, Forma N-2.

Figura 9. DSC de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, material P-6.

Figura 10. TGA de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, material P-6.

Descripción Detallada de la Invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, en la

que:

n_1 es 0 ó 1;

R_1 es alquilo (C_1-C_{10});

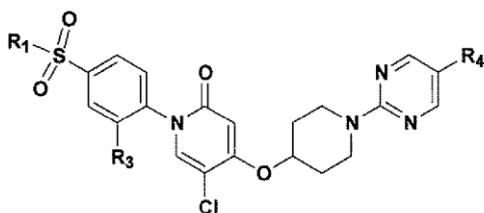
R_2 es hidrógeno o halo;

5 R_3 es hidrógeno o halo; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula Ia:

10



Ia.

Los términos "fórmula I", "fórmula Ia" y todas las
15 modalidades de los mismos incluyen enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales de los mismos (particularmente enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un
20 compuesto de Fórmula I o Ia, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 es alquilo (C_1-C_7).

En otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Ia, o un enantiómero,
25 un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en el que R_1 es alquilo(C_1-C_6).

En otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Ia, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 es alquilo(C_1-C_5).

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- n_1 es 1;
- R_1 es alquilo(C_1-C_5);
- R_2 es hidrógeno o halo;
- R_3 es hidrógeno o halo; y
- R_4 es halo o haloalquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- n_1 es 1;
- R_1 es metilo o etilo;
- R_2 es hidrógeno o halo;
- R_3 es hidrógeno o halo; y
- R_4 es halo o haloalquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o halo;

R_3 es hidrógeno o F; y

5 R_4 es halo o haloalquilo(C_1-C_3).

Aun en otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10 n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o F;

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es halo o haloalquilo(C_1-C_3).

15 En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

20 R_2 es hidrógeno o F;

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es Cl o haloalquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o F;

R_3 es hidrógeno o F; y

5 R_4 es Cl o $-CF_3$.

En otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10 n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno.

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es Cl o $-CF_3$.

15 Aun en otra modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es alquilo(C_1-C_5);

20 R_3 es hidrógeno o halo; y

R_4 es halo o haloalquilo(C_1-C_3).

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

25 R_1 es metilo o etilo;

R_3 es hidrógeno o halo; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero,
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es metilo o etilo;

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un
10 compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es metilo o etilo;

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es Cl o haloalquilo (C_1-C_3).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un
15 compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es metilo o etilo;

R_3 es hidrógeno o F; y

20 R_4 es Cl o $-CF_3$.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o un enantiómero, un diastereómero,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es metilo;

25 R_3 es hidrógeno o F; y

R₄ es Cl o -CF₃.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el
5 compuesto se selecciona de uno de los ejemplos, preferiblemente, los Ejemplos 1-6 y 8, más preferiblemente, los Ejemplos 4, 5 y 8.

Para cada una de las modalidades descritas en esta solicitud, pueden seleccionarse valores adicionales y más
10 particulares de los términos que se usan en cada una de las modalidades de entre las definiciones siguientes; estos valores pueden usarse individualmente en cualquiera de las modalidades o en cualquier combinación. Se advierte que para cualquiera de las apariciones de "=O", éstas pueden usarse
15 con la acomodación apropiada en la estructura de enlace en ese sitio como apreciarán las personas experimentadas en la técnica.

En una modalidad, la presente invención se refiere a métodos para modular la actividad del receptor acoplado a
20 proteína G GPR119 que comprenden administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6
25 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8,

solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un
5 método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio de diabetes o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento,
10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de
15 la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 que pueden prevenirse, modularse o tratarse de acuerdo con la
20 presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anormal, isquemia
25 miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión,

obesidad, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, isquemia no cardiaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad
5 neurogenerativa, trastornos lipídicos, demencia y discapacidad cognitiva, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y glaucoma.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio
10 de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia,
15 preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente
20 terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio de diabetes que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención,
25 modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u
5 opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio
10 de hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los
15 ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

20 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente
25 eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un

compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para prevenir, modular o tratar la progresión o inicio de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, que necesite prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los

ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un producto formulado, por ejemplo, una dispersión secada por pulverización, en el que la formulación seleccionada se prepara combinando (a) un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8 (usando cualquiera de las modalidades de compuesto enumeradas antes) y (b) un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un producto formulado, por ejemplo, una dispersión secada por pulverización, en el que la formulación seleccionada se prepara combinando (a) un compuesto de Fórmula I o Ia, preferiblemente un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente de los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, de los Ejemplos 4, 5 y 8 (usando cualquiera de las modalidades de compuesto enumeradas antes) y (b) un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) en el

que el inhibidor de DPP4 es saxagliptina.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. Esta invención también comprende
5 todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención destacadas en el presente documento. Se entiende que todas y cualquiera de las modalidades de la presente invención se puede(n) tomar en conjunción con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la
10 presente invención. Además, cualquier elemento de una modalidad puede combinarse con todos y cualquiera de otros elementos de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales.

DEFINICIONES

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente
20 activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros
25 estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros

geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diaestereómericas, racémicas y
5 todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede presentar una actividad superior en comparación con el otro.
10 De este modo, se considera que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Cuando sea requerido, la separación del material racémico puede lograrse mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de
15 resolución, tal como cloruro camfónico como en Young, S.D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

En la medida que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos puedan existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente
20 documento como parte de la presente invención.

Cuando una variable (por ejemplo =O), aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si
25 se muestra que un grupo está sustituido con (=O)_{n1} y n1 es 0 ó

1, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta un grupo =O. Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Sólo son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

"Halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; y se pretende que "haloalquilo" incluya los grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada, por ejemplo, CF_3 , que tengan el número específico de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$, donde $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son,

dentro del alcance de un juicio médico cabal, apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponda a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto principal se modifica fabricando sales de ácidos o de bases del mismo.

10 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no

15 tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto principal que se forma, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico,

20 sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales que se preparan a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico,

25 salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico,

toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto principal por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente son preferidos medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La lista de las sales apropiadas se encuentra en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1418 (1985), la descripción de las cuales se incorpora en el presente documento mediante referencia.

Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (en este caso, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y del espíritu de la invención.

Además, compuestos de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, los Ejemplos 4, 5 y 8, después de su preparación, se aíslan y purifican preferiblemente para

obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor que 99% del compuesto (compuesto "sustancialmente puro"), que se usa o formula seguidamente como se describe en el presente documento. Tales compuestos

5 "sustancialmente puros" de Fórmula I o Ia, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente los Ejemplos 1-6 y 8, incluso más preferiblemente, los Ejemplos 4, 5 y 8, también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de azufre o carbono incluyendo

15 cualquiera de los sustituyentes R y/o mostrar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas enantiómericas o diastereómericas o en mezclas de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como

20 materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

La invención también incluye compuestos de la invención

25 marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos están

reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se halla habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en

5 los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre,

10 tales como ^{35}S . Ciertos compuestos de la invención etiquetados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución histórica de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H , y carbono-14, ^{14}C , son particularmente

15 útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección preparados. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida

20 incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, y así puede ser preferido en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET, por sus

25 siglas en inglés) para examinar la ocupación de receptores de

sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por las personas experimentadas en la técnica o
5 mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado que se usa en otros casos.

"Compuesto estable" y "estructura estable" significan indicar un compuesto que es suficientemente resistente para
10 sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz"
15 incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos para modular el GPR119 o tratar o prevenir eficazmente diversos
20 trastornos.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado de enfermedad tenga
25 lugar en un mamífero, en particular cuando el mamífero está

predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) modular el estado de enfermedad, en este caso, detener su desarrollo, (c) aliviar el estado de enfermedad, en este caso, provocar la regresión
5 del estado de enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que contiene además moléculas de un disolvente o disolventes incorporadas en la estructura cristalina. Las
10 moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede comprender bien una cantidad estequiométrica o bien una cantidad no estequiométrica de las moléculas disolventes. Por ejemplo, un solvato con una
15 cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede originarse de la pérdida parcial de disolvente del solvato.

Los nombres utilizados en el presente documento que caracterizan una forma específica, por ejemplo, "N-2", no deberían considerarse limitantes con respecto a cualquier
20 otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino que más bien debería entenderse que estas designaciones son simples identificadores que deberían interpretarse de acuerdo con la información de caracterización también presentada en el presente documento.

25 La presente invención ofrece, al menos en parte, formas

cristalinas de la base libre de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, como un material novedoso, en particular en una forma farmacéuticamente
5 aceptable. En algunas modalidades preferidas, las formas cristalinas de la base libre están en forma sustancialmente pura. Las modalidades preferidas de las formas cristalinas de la base libre se revelan en el Ejemplo 13, como las formas A.5-1, N-2, AN.5-1, E.5-1, IPA-1, P-6, SC-3 y BZ-3.

10 Tal como se usa en el presente documento "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, los átomos y/o los iones que forman el cristal.

Tal como se usa en el presente documento "amorfa" se
15 refiere a una forma sólida de una molécula, átomo, y/o iones que no es cristalina.

Las muestras de las formas cristalinas se pueden proporcionar con homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una forma
20 cristalina individual y de cantidades opcionalmente menores de una o más formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra podrá determinarse por técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés) o espectroscopía de resonancia
25 magnética nuclear en el estado sólido (SSNMR, por sus siglas

en inglés). Por ejemplo, la presencia de picos extras en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. La PXRD simulada puede calcularse a
5 partir de datos de rayos X de cristal individual. Véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Preferiblemente, la forma cristalina tiene homogeneidad
10 de fase sustancialmente pura como se indica por menos del 10%, preferiblemente menos del 5% y más preferiblemente menos del 2% del área del pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado. Lo más preferido es una
15 forma cristalina que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1% del área total de pico en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extras que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

20 Se conocen en arte previo procedimientos para la preparación de formas cristalinas. Las formas cristalinas se pueden preparar por una diversidad de métodos, que incluyen por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente apropiado, sublimación, crecimiento a partir de
25 una fusión, transformación en el estado sólido a partir de

otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y pulverización a chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación de los
5 disolventes, decrecimiento de la temperatura de la mezcla de disolventes, uso de cristales iniciadores para una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, secar por congelación la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de
10 disolventes.

Las formas se pueden caracterizar y distinguir usando difracción de rayos X en cristal individual, que se basa en una célula unitaria y en medidas de intensidad de un cristal individual de una forma a una temperatura analítica fija. Una
15 descripción detallada de análisis de célula unitaria y de intensidad se proporciona en Stout et al. Capítulo 3, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., Nueva York (1968), que se incorpora en el presente documento mediante referencia. Alternativamente, la única disposición
20 de átomos en relación espacial dentro del entramado cristalino se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Véase la referencia Stout et al. para la determinación experimental de coordenadas fraccionales para análisis estructurales. Otro
25 medio de caracterizar la estructura cristalina es por

difracción de rayos X en polvo en la que la difracción experimental u observada se compara con un perfil simulado que representa material en polvo puro, ambos a la misma temperatura analítica y que representa medidas para la forma
5 del sujeto caracterizada como una serie de valores de 2θ e intensidades.

La expresión "pérdida de peso insignificante", como se emplea en el presente documento, como se caracteriza por TGA indica la presencia de una forma de cristal puro (no
10 solvatado).

En una modalidad de la invención, una forma cristalina de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona está siempre en forma sustancialmente pura. Esta forma cristalina
15 puede emplearse en composiciones farmacéuticas que puedan incluir opcionalmente uno o más componentes seleccionados, por ejemplo, a partir del grupo constituido por excipientes, portadores y uno de otros ingredientes farmacéuticos activos o entidades químicas activas de diferentes estructuras
20 moleculares.

Preferiblemente, la forma cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos del 10%, preferiblemente menos del 5% y más preferiblemente menos del 2% del área total de pico en el patrón de PXRD medido
25 experimentalmente que surge de los picos extra que están

ausentes del patrón simulado de PXRD. Lo más preferido es una forma cristalina que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1% del pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los
5 picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

En otra modalidad, se proporciona una composición que consta esencialmente de las formas cristalinas de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H-ona). La composición de
10 esta modalidad puede incluir al menos el 90% en peso de la forma, sobre la base de su peso en la composición.

La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento se puede determinar por técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo
15 cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o espectroscopía infrarroja.

Las formas cristalinas podrán prepararse por una variedad de métodos, incluyendo por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente apropiado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en el estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y pulverización a chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla
20 de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del

disolvente, decrecimiento de la temperatura de la mezcla de disolventes, uso de cristales iniciadores para una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, liofilizar la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Las técnicas de cristalización de alto rendimiento se pueden emplear para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos.

Los cristales de fármacos, incluidos polimorfos, los métodos de preparación, y la caracterización de los fármacos se debaten en Byrn, S.R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección de disolvente o disolventes es típicamente dependiente de uno o varios factores, como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Se pueden emplear combinaciones de disolventes; por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguida por la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un "antidisolvente" es un disolvente en el que el compuesto tiene solubilidad baja. Los disolventes apropiados para preparar cristales incluyen disolventes polares y no polares.

En un método para preparar cristales, 5-cloro-4-(1-(5-

cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H-ona) se suspende y/o se agita en el disolvente correspondiente para proporcionar una suspensión, que se puede calentar para promover la disolución. El término "lodo", tal como se utiliza en el presente documento, significa una solución saturada de la base libre, que también podrá contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a temperatura dada. Los disolventes apropiados a este respecto incluyen, por ejemplo, disolventes polares apróticos y disolventes polares próticos, y mezclas de dos o más de éstos, como se describe en el presente documento.

Los cristales iniciadores se pueden agregar a cualquier mezcla de cristalización para promover cristalización. Como será claro para las personas experimentadas en la técnica, el iniciador se usa como un medio de controlar el crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio de controlar la distribución por tamaño de partícula del producto cristalino. Por lo tanto, el cálculo de la cantidad de iniciadores necesarios depende del tamaño de los iniciadores disponibles y del tamaño deseado de una partícula de producto promedio según se describe, por ejemplo, en Mullin, J.W. et al., "Programmed cooling of batch crystallizers", *Chemical Engineering Science*, 26: 369-377 (1971). En general, los

iniciadores de pequeño tamaño son necesarios para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Los iniciadores de pequeño tamaño también se pueden generar por tamizado, molienda, o micronización de cristales más grandes,
5 o por microcristalización de soluciones. Se debería tener cuidado de que la molienda o micronización de los cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la forma de cristal deseada (es decir, el cambio a amorfo o a otro polimorfo).

10 Una mezcla enfriada se puede filtrar al vacío, y los sólidos aislados se pueden lavar con un disolvente apropiado, tal como disolvente de recristalización fría, y se pueden secar en una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar
15 por una técnica espectroscópica o analítica apropiada, tal como SSNMR, DSC, PXRD, o similares, para asegurar formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad de más de aproximadamente 70% en peso de rendimiento aislado,
20 pero preferiblemente de más de 90% en base al peso de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona originalmente empleada en el procedimiento de cristalización. El producto puede co-molerse o hacerse pasar a través de una pantalla de
25 malla para quitar los grumos del producto, si fuera

necesario.

Las formas cristalinas se pueden preparar directamente a partir del medio de reacción de la etapa de procesamiento final para preparar 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona. Esto puede lograrse, por ejemplo, empleando en la etapa de final del proceso un disolvente o mezcla de disolventes a partir del que/de la que se puede cristalizar la base libre. Alternativamente, las formas cristalinas se pueden obtener por técnicas de destilación o por técnicas de adición de disolventes. Los disolventes apropiados para este propósito incluyen cualquiera de los disolventes descritos en el presente documento, incluyendo disolventes polares próticos, tales como alcoholes y disolventes polares apróticos, tales como cetonas.

A modo de orientación general, la mezcla de reacción se filtrará para eliminar cualquier impureza indeseada, sales inorgánicas y similares, seguido por lavado con disolvente de reacción o de cristalización. La solución resultante puede estar concentrada para eliminar disolvente en exceso o constituyentes gaseosos en exceso. Si se emplea la destilación, la cantidad definitiva de destilado recogido puede variar, dependiendo de los factores de proceso incluyendo, por ejemplo, tamaño de recipientes, capacidad de

agitación, y similares. A modo de orientación general, la solución de reacción puede destilarse a aproximadamente 1/10 del volumen original antes de que se lleve a cabo el reemplazo del disolvente. La reacción puede muestrearse y
5 ensayarse para determinar el alcance de la reacción y el porcentaje de producto en peso de acuerdo con las técnicas de proceso estándar. Si se desea, la reacción del disolvente adicional puede agregarse o eliminarse para optimizar la concentración de reacción. Preferiblemente, la concentración
10 final se ajusta a aproximadamente 50% en peso punto en el que da como resultado típicamente una suspensión.

Puede ser preferible agregar disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la
15 pureza deseada, de la recuperación deseada y similares, la concentración final de la fase libre en solución es preferiblemente aproximadamente 4% hasta aproximadamente 7%. La mezcla de reacción puede agitarse después de la adición de disolventes y simultáneamente puede calentarse. A modo de
20 ilustración, la mezcla de reacción puede agitarse durante aproximadamente 1 hora calentando mientras a aproximadamente 70°C. La reacción se filtra preferiblemente en caliente y se lava bien con el disolvente de reacción, bien con el disolvente agregado o bien con una combinación de los
25 mismos. Los cristales iniciadores se pueden agregar a

cualquier solución de cristalización para iniciar cristalización.

Las diferentes formas descritas en el presente documento pueden ser distinguibles unas de otras por el uso de diversas técnicas analíticas conocidas por las personas experimentadas en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, difracción en polvo de rayos X (PXRD). Específicamente, las formas se pueden caracterizar y distinguir usando difracción de rayos X cristalina individual, que se basa en las medidas de célula unitaria de un cristal individual de una forma dada a una temperatura analítica fijada. Una descripción detallada de células unitarias se proporciona en Stout et al. Capítulo 3, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., Nueva York (1968), que se incorpora en el presente documento mediante referencia. Alternativamente, la única disposición de átomos en relación espacial dentro del entramado cristalino se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio de caracterizar la estructura cristalina es por análisis de difracción de rayos X en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa material en polvo puro, funcionando ambos a la misma temperatura analítica y a las mismas medidas de la forma del sujeto caracterizadas como una serie de valores de 2θ (usualmente cuatro o más).

Se pueden utilizar otros medios de caracterizar la forma, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear en el estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés), calorimetría de exploración diferencial (DSC),
5 termografía y examen burdo de la morfología amorfa o cristalina. Estos parámetros también pueden utilizarse en combinación para caracterizar la forma del sujeto.

Una persona experimentada en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X se puede obtener con un error
10 de medición que es dependiente de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida empleadas y de la forma o morfología del cristal. Debería entenderse
15 adicionalmente que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de condiciones experimentales y, de acuerdo con ello, el orden exacto de intensidad no debería tomarse en cuenta. Adicionalmente, un error de medida de ángulo de difracción para un patrón convencional de
20 difracción de rayos X es típicamente aproximadamente 0.2° o menos, preferiblemente aproximadamente 0.1° (como se discute más adelante) y tal grado de error de medida debería tomarse en cuenta en lo concerniente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. Consecuentemente, hay que entender
25 que las formas cristalinas de la presente invención no se

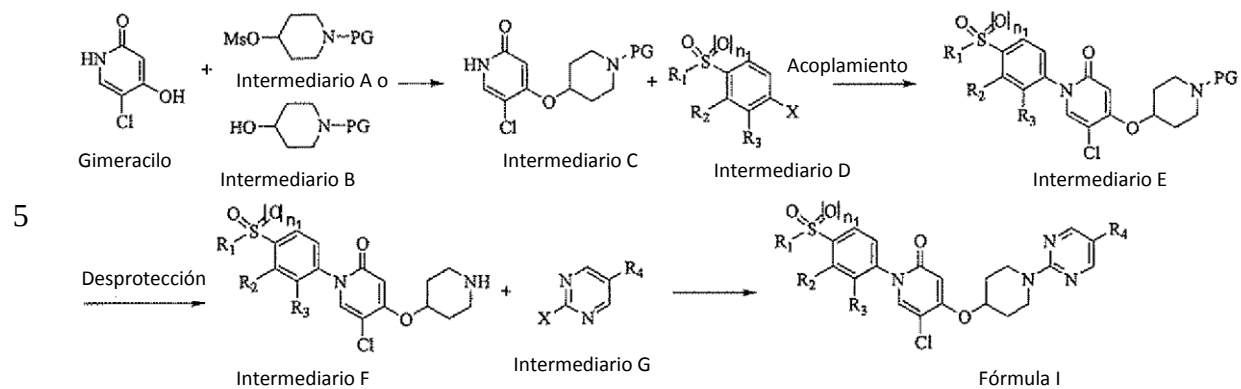
limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras acompañantes reveladas en el presente documento. Cualquier
5 forma cristalina que proporcionan patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a aquellos revelados en las figuras acompañantes caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para determinar las identidades sustanciales de patrones de
10 difracción de rayos X está dentro del ámbito de las personas experimentadas en la técnica.

SINTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de una serie de rutas bien conocidas
15 por una persona experimentada en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, conjuntamente con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica
20 sintética o variaciones de los mismos, como apreciarán las personas experimentadas en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no están limitados a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por la presente
25 mediante referencia en su totalidad.

Los compuestos novedosos de fórmula I pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales
5 empleados y son apropiadas para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo el disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de
10 reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, se eligen por ser las condiciones estándar para esa reacción, lo que debe ser fácilmente reconocido por una persona experimentada en la técnica. Una persona experimentada en la técnica de la síntesis orgánica
15 entiende que la presente funcionalidad en diferentes porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I y que se incluyen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las
20 condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para una persona experimentada en la técnica y se deben usar métodos
25 alternativos.

Esquema de reacción 1



Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por procedimientos representados en el Esquema de Reacción 1.

- 10 Gimeracilo, obtenido de suministradores comerciales, se puede hacer reaccionar con el intermediario A, obtenido de suministradores comerciales, en la presencia de una base tal como K_2CO_3 o hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como DMF, THF o similar, o intermediario B, obtenido de
- 15 suministradores comerciales, usando condiciones de reacción de Mitsunobu bien conocidas por una persona experimentada en la técnica de la síntesis orgánica proporcionando el intermediario C. El acoplamiento del intermediario C y el intermediario D, obtenido de suministradores comerciales o
- 20 sintetizado por una alquilación directa del tiofenol comercial sustituido de forma apropiada con R_1Br y después de la oxidación a la sulfona con mCPBA, se puede llevar a cabo en presencia de un ligando tal como, aunque sin quedar limitado a, 8-hidroxiquinolina, CuI (I) y un base tal como
- 25 K_2CO_3 en un disolvente apropiado tal como DMF, DMSO, o

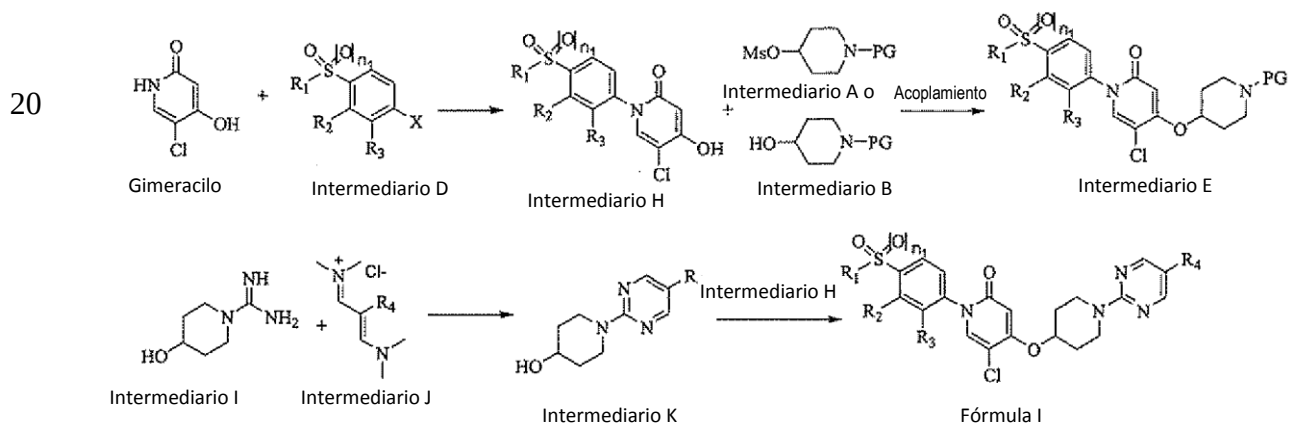
similar, a una temperatura elevada proporcionando el intermediario E. De forma alternativa, el acoplamiento del intermediario C y el intermediario D, cuando X es F, se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como, pero sin

5 quedar limitada a la misma, hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como DMF. La retirada del grupo protector del intermediario E puede llevarse a cabo con los reactivos apropiados, bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica (para detalles específicos véase Greene et al.,

10 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., 1991). El producto desprotegido, intermediario F, se puede tratar con el intermediario G, que está disponible de forma comercial o se puede preparar por muchos métodos conocidos en la técnica, en presencia de una

15 base, tal como trietilamina o K_2CO_3 , que son rutinarios para las personas experimentadas en la técnica de síntesis orgánica para proporcionar compuestos de Fórmula I.

Esquema de reacción 2



De forma alternativa, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por procedimientos representados en el Esquema de reacción 2. Se puede hacer reaccionar gimeracilo con el intermediario D en la presencia de un ligando tal como, pero sin quedar limitado al mismo, 1,10-fenantrolina, CuI (I) y una base tal como K_2CO_3 , en un disolvente apropiado tal como DMF, DMSO, y similar, a una temperatura elevada para proporcionar el intermediario H. El acoplamiento del intermediario H y los intermediarios A o B se puede llevar a cabo usando condiciones descritas antes para la etapa 1 del Esquema de reacción 1 proporcionando el Intermediario E. El intermediario E se puede entonces llevar directamente al Esquema de reacción 1 para proporcionar productos finales de Fórmula I. De forma alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden obtener acoplando el intermediario K con el intermediario H usando condiciones de reacción de Mitsunobu bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica de la síntesis orgánica. El intermediario K se puede sintetizar por condensación del intermediario I (obtenido de acuerdo con procedimientos descritos por Bernatowicz et al., *JOC*, 57:2497 (1992)) y el intermediario J (obtenido de acuerdo con procedimientos descritos por Yamanaka et al., *Tetrahedron Letters*, 37:1829 (1996)) en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado al mismo, DMF y una base tal como, pero sin quedar limitada a la misma, trietilamina.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se ofrecen como ilustración de un alcance parcial y de modalidades particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

5 Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y de costumbre a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los Esquemas de
10 reacción y otros métodos descritos en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Según sea apropiado, las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para las reacciones anhidras, se emplearon disolventes DRISOLV® de EM.
15 Para el resto de reacciones, se utilizaron disolventes de calidad reactivo o de calidad HPLC. A no ser que se indique de otro modo, todos los reactivos obtenidos de forma convencional se usaron tal como se recibieron.

Las medidas de CL/EM se obtuvieron usando un sistema
20 híbrido de espectrómetro de masas cuadripolar sencillo Shimadzu HPLC/Waters ZQ. Los datos de los picos de interés se expresan a partir de ionización por electropulverización en modo positivo. Los espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se obtuvieron de forma típica en instrumentos Bruker
25 o JEOL 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos

los desplazamientos químicos se expresan en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los espectros de RMN de ^1H se expresan de forma típica como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s =
5 singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, app = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

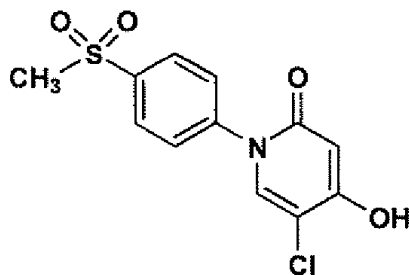
Una persona experimentada en la técnica reconocerá las
10 abreviaturas convencionales usadas en el presente documento, a lo largo de la especificación. Para facilitar las referencias, las abreviaturas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas: sat. = saturado, HPLC = cromatografía líquida de alta resolución, AP = área porcentual, KF = Karl-
15 Fischer, TA = temperatura ambiente, mmol = milimoles, EM = espectroscopía de masas, CDCl_3 = cloroformo, NMP = N-metilpirrolidona, TEA = trietilamina, IPA = alcohol isopropílico, TFA = ácido trifluoracético, HCl = ácido clorhídrico, EtOAc = acetato de etilo, CH_2Cl_2 = cloruro de
20 metileno, THF = tetrahidrofurano, DMF = N,N-dimetilformamida, SiO_2 = dióxido de silicio, NaOH = hidróxido de sodio, DMSO = dimetilsulfóxido, $^\circ\text{C}$ = grados Celsius, g = gramo o gramos, mg = miligramo o miligramos, mm = milímetro, ml = mililitro o mililitros, h = hora u horas, M = molar, N = normal, min =
25 minuto o minutos, MHz = megahertz, tlc = cromatografía en

capa fina, v/v = relación volumen a volumen y ca. = aproximadamente.

" α ", " β ", "R" y "S" son designaciones estereoquímicas familiares para las personas experimentadas en la técnica.

5 Preparación del Intermediario 1

5-Cloro-4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona



10

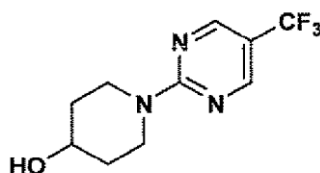
A un matraz de recuperación de 100 ml se agregó 5-cloro-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (291 mg, 2.0 mmoles), yoduro de cobre (I) (76 mg, 0.40 mmoles), 1,10-fenantrolina (72 mg, 0.40 mmoles) y carbonato de potasio (360 mg, 6.0 mmoles). La mezcla se colocó a vacío durante 2-4 minutos y después se ventiló a nitrógeno. A esta mezcla se agregó DMSO (8 ml). Se burbujeó nitrógeno bajo la superficie durante 10 segundos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno. Se agregó 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (470 mg, 2.0 mmoles) y se burbujeó nitrógeno bajo la superficie durante 10 segundos. La reacción se tapó bajo una línea de nitrógeno y se colocó en un baño de aceite a 140°C durante 13 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, los sólidos que estaban presentes

25

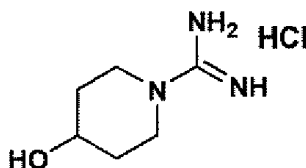
se separaron por filtración. El filtrado se agregó a 75 ml de acetato de etilo y se lavó con 4 x 25 ml de HCl acuoso 0.2 N. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta 2.0 g de un polvo amarillo oleoso. Este material se calentó hasta reflujo en 10 ml de cloruro de metileno, momento en el que éste no era totalmente soluble. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con 3 x 1 ml de cloruro de metileno y se secó *in vacuo*. Esto proporcionó 145 mg (24% de rendimiento) del Intermediario 1 como un polvo castaño-amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.89 (1 H, s), 7.93 - 8.14 (3 H, m), 7.70 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.85 (1 H, s), 3.28 (3 H, s); EM (IEP) 300.1 (M+1).

Preparación del Intermediario 2

1- (5- (Trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-ol



Etapa A. Preparación de 4-hidroxipiperidin-1-carboximidamida, HCl



A un matraz de fondo redondo de 1 litro se agregó

piperidin-4-ol (13.11 g, 130 mmoles) y clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (19 g, 130 mmoles). Se aplicó vacío durante 5 minutos y la mezcla se ventiló a nitrógeno. A esta mezcla se agregó DMF (65 ml). Después de agitar durante 15 minutos, todos los sólidos se habían disuelto. Se agregó base de Hunig (22.6 ml, 130 mmoles) durante 2 minutos provocando el desarrollo de cierta turbiedad. Después de 14 horas, se agregaron 250 g de éter a la mezcla de reacción turbia, amarillo pálido, causando la decantación de un aceite amarillo pálido. Esta mezcla se agitó durante 5 minutos. La fase de éter transparente superior se decantó y se repitió este proceso con dos lavados más de ~125 g del residuo con éter. Al residuo se agregaron 100 ml de etanol que disolvió la mayor parte del aceite. Se agregó entonces éter (70 ml) durante 1-2 minutos provocando la apariencia blanco lechoso a la mezcla y la formación de un aceite amarillo pálido y su decantación en el fondo del matraz. La mezcla se agitó durante 1 hora cuando el aceite se convirtió en un sólido cristalino blanquecino. La conversión del aceite a sólido cristalino parecía ocurrir en 5-10 minutos. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se filtró y el sólido cristalino blanquecino se lavó con 3 x 25 ml de éter. Después de secar a vacío, se obtuvo el producto deseado (15.35 g, 66% de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ

7.52 (4 H, s), 4.89 (1 H, d, $J=3.8$ Hz), 3.68 - 3.84 (1 H, m), 3.53 - 3.68 (2 H, m), 3.09 - 3.29 (2 H, m), 1.59 - 1.86 (2 H, m), 1.16 - 1.49 (2 H, m); EM (IEP) 144.1 (M+1).

Etapa B. Preparación de cloruro de 1,1,5,5-tetrametil-
5 1,5-diaza-3-(trifluorometil)-1,3-pentadienio



A un matraz de recuperación de 500 ml bajo nitrógeno
10 se agregó ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (10.83 ml, 123
mmoles) y DMF (100 ml, 1286 mmoles) seguido por tricloruro
de fosforilo (33.6 ml, 368 mmoles) agregado gota a gota
durante 20 minutos. Durante ese tiempo, la solución llegó
a templarse y después a estar caliente. Se desarrolló un
15 color ámbar mientras que se producía un vigoroso y suave
burbujeo y generación de gas. La mezcla se colocó en un
baño de aceite a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno con
una ventilación abierta durante 12 horas. Después de
enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente,
20 se colocó directamente sobre una columna de gel de sílice
de 95 mm di x 150 mm bajo acetato de etilo al 50%/hexano
que tenía un volumen de cabeza (cantidad de disolvente
dispuesto por encima del gel de sílice) de ~500 ml de
acetato de etilo al 50%/hexano. La columna eluyó a
25 continuación como sigue:

5

Fracción	Volumen	Disolvente
A	2.0 l	acetato de etilo al 50% / hexano
B	2.0 l	Acetato de etilo
C	2.0 l	THF
D	2.0 l	acetato de etilo al 50% / etanol
E-K	1.0 l	Etanol

10

Las Fracciones E-J se combinaron y concentraron dando el producto deseado (21.0 g, 74%) como un sólido amarillo oleoso que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (IEP) 195.1 (M+1).

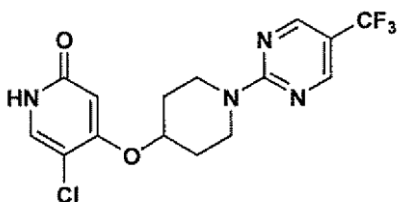
15 Etapa C. Preparación del Intermediario 2

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml se agregó cloruro de 1,1,5,5-tetrametil-1,5-diaza-3-(trifluorometil)-1,3-pentadienio (21 g, 91 mmoles) y DMF (175 ml) produciendo una solución casi transparente amarillo pálido. A esta mezcla se agregó clorhidrato de 4-hidroxipiperidin-1-carboximidamida (16.36 g, 91 mmoles). La mayor parte de este sólido estaba disuelto. Se agregó TEA (16.50 ml, 118 mmoles) durante un minuto para producir una mezcla turbia color amarillo-ámbar. Se generó una cantidad
25 muy pequeña de calor como se detectó por un ligero

calentamiento del matraz. Después de 22 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a 1000 ml de acetato de etilo y después se lavó con 2 x 500 ml de agua seguido por 200 ml de cada uno de bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro amónico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío hasta 15.5 g de un sólido color castaño. A este sólido se agregaron 15 ml de etanol y 80 ml de hexano. La mezcla se calentó hasta reflujo momento en el que todos los sólidos se habían disueltos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 4 x 25 ml de hexano y se secaron a vacío. Este Intermediario 2 se proporcionó (12.072 g, 74% de rendimiento) como un sólido color castaño. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.48 (2 H, s), 4.27 - 4.66 (2 H, m), 4.07 - 4.08 (1 H, m), 3.33 - 3.65 (2 H, m), 1.81 - 2.12 (2 H, m), 1.41 - 1.74 (2 H, m); EM (IEP) 248.2 (M+1).

Preparación del Intermediario 3

5-Cloro-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona



A un matraz de recuperación de 100 ml bajo nitrógeno se

agregó trifenilfosfina (1285 mg, 4.90 mmoles), DMF (10 ml) y después diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0.67 ml, 4.20 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos momento en el que se agregó 5-cloro-4-
 5 hidroxipiridin-2(1H)-ona (509 mg, 3.50 mmoles). Después de agitar durante otros 5 minutos, se agregó 1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-ol (1865 mg, 3.50 mmoles). La reacción se colocó en un baño de aceite a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno con una línea de ventilación
 10 durante dos horas. La mezcla de reacción color ámbar transparente se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó a 600 ml de acetato de etilo. Después de lavar el acetato de etilo con agua (2 x 200 ml), el disolvente se eliminó a vacío de la solución rosa pálido ligeramente turbia proporcionando 3.06 g
 15 de una espuma roja oleosa. Este material se purificó usando una columna de gel de sílice de 65 mm di x 120 mm y eluyó como sigue:

20

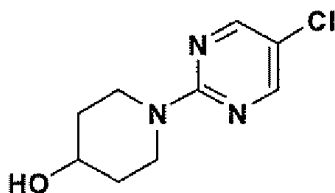
Fracción	Volumen	Disolvente
A	1 l	acetato de etilo al 50%/hexano
B	0.7 l	Acetato de etilo
1-15	125 ml	metanol al 10%/acetato de etilo

Las Fracciones 6-11 se reunieron y concentraron proporcionando el Intermediario 3 (579 mg, 44%) como un polvo blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.41 (1 H, s ancho),
 25 8.71 (2 H, s), 7.58 (1 H, s), 6.05 (1 H, s), 4.85 (1 H, ddd,

$J=7.3, 3.8, 3.7$ Hz), $3.98 - 4.18$ (2 H, m), $3.66 - 3.91$ (2 H, m), $1.91 - 2.11$ (2 H, m), $1.59 - 1.82$ (2 H, m); EM (IEP) 375.2 (M+H).

Preparación del Intermediario 4

5 1-(5-Cloropirimidin-2-il)piperidin-4-ol



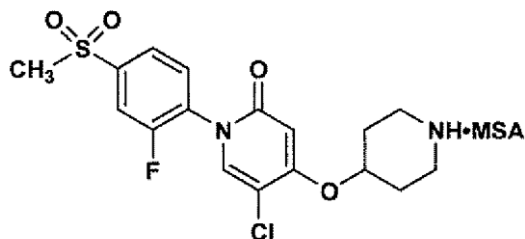
10 A un vial de 3.697 ml se agregó piperidin-4-ol (101 mg, 1 mmoles), 5-cloro-2-yodopirimidina (240 mg, 1.000 mmoles) y THF (1 ml) produciendo una suspensión. A esta mezcla se agregó TEA (0.153 ml, 1.100 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó acetato de etilo (7 ml) en este punto y la mezcla se lavó con agua (4 x 2 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-40%/hexano) dando el Intermediario 4 (185 mg, 87% de rendimiento) como polvo blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.22 (2 H, s), $4.24 - 4.44$ (2 H, m), $3.83 - 4.04$ (1 H, m), $3.15 - 3.50$ (2 H, m), $1.83 - 2.02$ (2 H, m), $1.40 - 1.60$ (2 H, m); EM (IEP) 214.2 (M+H).

20

Preparación del Intermediario 5

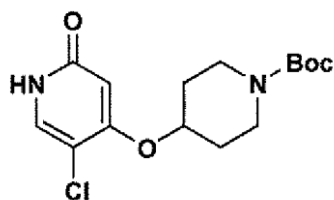
5-Cloro-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona, sal de ácido metanosulfónico

5



Etapa A: Preparación de 4-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10



15 Se cargó un matraz de fondo redondo de un litro con 5-cloro-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (10 g, 68.7 mmoles), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de t-butilo (16.59 g, 82 mmoles), trifenilfosfina (27.0 g, 103 mmoles) y DMF (200 ml). Esta mezcla se agitó durante 40 minutos formando una solución

20 transparente y homogénea. La solución se enfrió seguidamente hasta 0°C y se agregó gota a gota, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C durante la adición, azodicarboxilato de diisopropilo (16.23 ml, 82 mmoles). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se

25 calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. La

reacción se calentó entonces hasta 60°C durante 0.5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se destiló el DMF de la reacción a alto vacío a 50°C proporcionando un aceite parduzco viscoso. El aceite se

5 disolvió en 300 ml de cloroformo y después se lavó con bicarbonato de sodio diluido (pH 8-10) (3 X 50 ml). La capa de cloroformo se concentró directamente proporcionando un aceite viscoso amarillo claro que se repartió entre 250 ml de éter dietílico y 70 ml de NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo

10 concienzudamente con éter dietílico hasta que la CLEM mostró que no había óxido de trifenilfosfina u otras impurezas en la fase acuosa. La fase acuosa se purgó con nitrógeno para eliminar el éter residual y después se acidificó lentamente con HCl 1 N (~70 ml) hasta pH 5 seguido por enfriamiento

15 hasta 0°C durante 2 horas. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua helada (2 x 20 ml) y se secaron al aire durante la noche. El sólido amarillo claro se secó a vacío adicionalmente a 40°C hasta un peso constante proporcionando

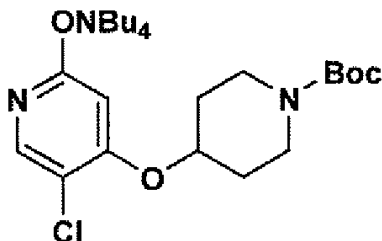
20 4-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (13.2 g, 40.1 mmoles, 58.4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 12.5 (s ancho, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.34 - 4.41 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.32 (s,

25 9H); EM m/e 329.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 273.20 ($\text{M}+\text{H}^+-t\text{-butilo}$).

Etapa B: Preparación de 4-(1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-5-cloropiridin-2-olato de tetrabutilamonio

5

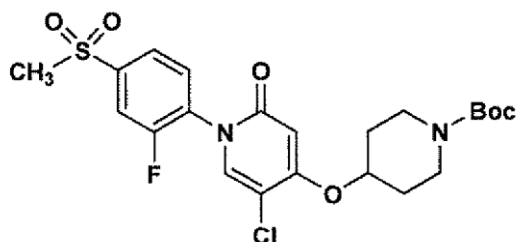


Se cargó un matraz de fondo redondo de un litro con 4-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (69.2 g, 210 mmoles) y piridina (421 ml). La suspensión se calentó hasta 80°C hasta que todo el material disuelto formó una solución transparente. A esta temperatura, se agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (152 ml, 232 mmoles). La mezcla se concentró a vacío y el agua residual se eliminó azeotrópicamente con tolueno (3 x 300 ml). El residuo se secó a alto vacío durante 12 horas dando un sólido húmedo que se usó directamente en la siguiente reacción. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.65 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 – 4.60 (m, 1H), 3.55 – 3.75 (m, 2H), 3.20 – 3.46 (m, 10H), 1.72 – 2.0 (m, 4H); 1.55 – 1.72 (m, 8H), 1.30 – 1.55 (m, 17H), 1.0 (t, 12H, $J = 7.4$ Hz); Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0.76 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63.76; H, 9.93; N, 7.20; Cl, 6.07; Encontrado: C, 63.76; H, 9.87; N, 7.09; Cl, 6.21.

25

Etapa C: Preparación de 4-(5-cloro-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



Se cargó un matraz de fondo redondo de un litro con 4-(1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-5-cloropiridin-2-olato de
 10 tetrabutilamonio (90 g, 158 mmoles), NMP (500 ml) y 1,2-difluoro-4-(metilsulfonil)benceno (30.3 g, 158 mmoles). La mezcla se calentó hasta 80°C bajo nitrógeno durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y agua destilada (500 ml).
 15 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Al residuo se agregaron 500 ml de acetato de etilo a 20% en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió entonces hasta 4°C y se continuó agitando
 20 durante una hora más. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío durante 4 horas a 45°C proporcionando 4-(5-cloro-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (58 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ
 25 7.85 - 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.02 (s,

1H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.83 - 2.05 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); EM m/e 501.2 ($M+H^+$).

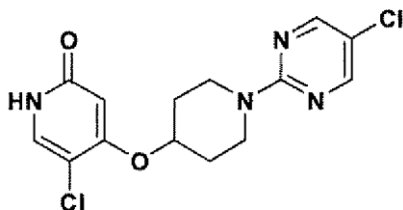
Etapa D: Preparación del Intermediario 5

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de dos litros con 4-(5-cloro-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (98 g, 196 mmoles) y acetonitrilo (489 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se agregó entonces ácido metanosulfónico (25.4 ml, 391 mmoles) y la mezcla de
10 reacción se calentó hasta 50°C durante 2 horas. Manteniendo la reacción a 50°C, se agregaron lentamente 500 ml de acetato de etilo a través de un embudo de adición. Después de completarse la adición, la suspensión
15 se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche y después se enfrió adicionalmente hasta 0°C durante 2 horas. El producto se recogió por filtración, se aclaró cuidadosamente con acetato de etilo y se secó a vacío durante la noche proporcionando el Intermediario 5 (92 g,
20 92% de rendimiento) como un sólido gris. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.52 (ancho, 1H), 8.45 (ancho, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 7.91 - 7.93 (m, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.82 - 4.90 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 - 3.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 2.21 (m,
25 2H), 1.82 - 1.92 (m, 2H); EM m/e 401.1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermediario 6

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

5



A un matraz de recuperación de 200 ml se agregó trifenilfosfina (7.34 g, 28.0 mmoles) y DMF (40 ml) produciendo una solución casi completa con 2-3 minutos de agitación. A esta mezcla se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (3.80 ml, 24.00 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó 5-cloro-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona (Gimeracil) (5.82 g, 40.0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó 1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-ol (4.27 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se colocó bajo una línea de nitrógeno con ventilación y se colocó en un baño de aceite a 100°C durante 115 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción marrón transparente se agregó a 1000 ml de éter con agitación, lo que dio lugar a la formación de un precipitado oleoso color castaño-rosa. A esta mezcla se agregaron 500 ml de hexano. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se dejó decantar durante 10 minutos. La mezcla se vertió a través de un embudo

de porosidad media. Los sólidos de color castaño-rosa que quedaron retenidos se lavaron con 100 ml de éter/hexano (relación 1/2) y se secaron a vacío proporcionando 5.06 g de sólidos castaño-rosa. El filtrado transparente, casi incoloro se concentró hasta 54 g de un líquido ámbar pálido transparente. Este material se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con 3 x 50 ml de agua. La solución de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta 20.3 g de sólidos color castaño. Estos se reunieron con los 5.06 g de sólidos castaño-rosa anteriores y se purificaron en una columna de gel de sílice de 60 mm di x 160 mm que eluyó como sigue:

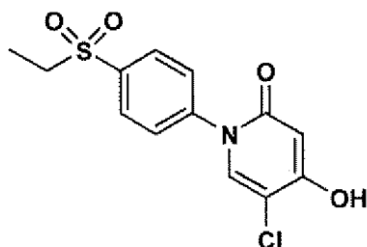
	Fracción	Volumen	Disolvente
15	A-C	0.4 l de cada uno	Cloruro de metileno
	D	1 l	Metanol al 1% / cloruro de metileno
	E	1 l	Metanol al 2% / cloruro de metileno
	F	1 l	Metanol al 3% / cloruro de metileno
20	G	0.4 l	Metanol al 5% / cloruro de metileno
	H	0.2 ml	Metanol al 5% / cloruro de metileno
	1-14	125 ml	Metanol al 5% / cloruro de metileno
	15-30	125 ml	Metanol al 25% / cloruro de metileno

Las Fracciones G, H y 1-5 se reunieron y concentraron proporcionando 2.89 g (40% de rendimiento) del Intermediario

6 sólido. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.39 (1 H, s ancho), 8.42 (2 H, s), 7.57 (1 H, s), 6.03 (1 H, s), 4.66 - 4.91 (1 H, m), 3.87 - 4.14 (2 H, m), 3.51 - 3.81 (2 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 1.48 - 1.75 (2 H, m); EM (IEP) 341.2 (M+H).

5 Preparación del Intermediario 7

5-Cloro-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



10

A un matraz de recuperación de 100 ml se agregaron 5-cloro-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (470 mg, 3.23 mmoles), yoduro de cobre (I) (123 mg, 0.646 mmoles), 1,10-fenantrolina (116 mg, 0.646 mmoles), carbonato de potasio (582 mg, 9.69 mmoles) y DMSO (10 ml). Se burbujeó nitrógeno bajo la superficie durante 10 segundos y la mezcla se tapó bajo nitrógeno. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó 1-bromo-4-(etilsulfonil)benceno (805 mg, 3.23 mmoles) y se nuevo se burbujeó nitrógeno bajo la superficie durante 10 segundos. La mezcla se colocó bajo nitrógeno con una ventilación y se colocó en un baño de aceite a 140°C durante 19 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción turbia marrón se agregó a 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 4 x 50 ml de HCl 0.2 N. La

15

20

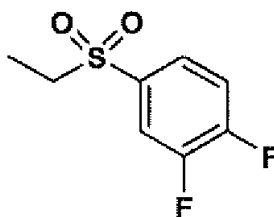
25

fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío hasta ~0.7 g de un sólido oleoso amarillo-castaño. Este material se suspendió en 5 ml de cloruro de metileno a reflujo, lo que dio como resultado que el material se convirtiera en un polvo cristalino amarillo-castaño. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró, se lavó con 2 x1 ml de cloruro de metileno y se secó a vacío proporcionando 375 mg (37% de rendimiento) de Intermediario 7 como un polvo amarillo-castaño. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.89 (1 H, s), 7.85 – 8.09 (3 H, m), 7.71 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.85 (1 H, s), 3.08 – 3.54 (2 H, m), 1.14 (3 H, t, $J=7.1$ Hz); EM (IEP) 314.1 (M+1).

Preparación del Intermediario 8

4-(Etilsulfonil)-1,2-difluorobenceno

15



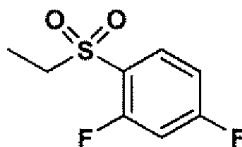
A un tubo de reacción de presión de paredes gruesas se agregó 3,4-difluorobencenotiol (1500 mg, 10.26 mmoles), yodoetano (1.095 ml, 13.34 mmoles), acetonitrilo (20 ml) y trietilamina (1.860 ml, 13.34 mmoles). El recipiente se tapó y se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se agregó cloruro de metileno y la mezcla se lavó con agua tres

veces. La fase orgánica se concentró proporcionando 4-
 (etiltio)-1,2-difluorobenceno bruto que se usó sin posterior
 purificación. Este material se combinó con 2-propanol (20 ml)
 y agua (10 ml). A la mezcla se agregó OXONE® (8388 mg, 13.7
 5 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la
 noche, la mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo
 se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó
 con agua tres veces seguido por bicarbonato de sodio acuoso
 saturado y después salmuera. La fase orgánica se secó con
 10 sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo
 resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de
 sílice, acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el
 Intermediario 8 (2 g, 99% de rendimiento) como sólido blanco.
 RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.67 - 7.82 (m, 2 H), 7.38 (dd,
 15 J=16.22, 9.07 Hz, 1 H), 3.13 (q, J=7.70 Hz, 2 H), 1.25 - 1.32
 (m, 3 H); EM (IEP) 207.1 (M+H).

Preparación del Intermediario 9

1-(Etilsulfonil)-2,4-difluorobenceno

20



A un tubo de reacción de presión de paredes gruesas se
 agregaron 2,4-difluorobencenotiol (1500 mg, 10.26 mmoles),
 yodoetano (1.095 ml, 13.34 mmoles), acetonitrilo (20 ml) y
 25 trietilamina (1.860 ml, 13.34 mmoles). El recipiente se tapó

y se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se agregó cloruro de metileno y la mezcla se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se concentró proporcionando
5 4-(etiltio)-1,3-difluorobenceno bruto que se usó sin purificación posterior. A este material (1700 mg, 9.76 mmoles) en ácido acético (10 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (30% en H₂O, 4.7 ml, 48.8 mmoles). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta
10 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a cloruro de metileno y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo
15 0-100%/hexano) dando 1-(etilsulfinil)-2,4-difluorobenceno (1.2 g, 6.31 mmoles) como aceite blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.69 - 7.86 (m, 1 H), 7.03 - 7.17 (m, 1 H), 6.80 - 6.94 (m, 1 H), 3.05 (dd, J=13.75, 7.15 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J=13.75, 7.15 Hz, 1 H), 1.22 (t, J=7.42 Hz, 3 H); EM (IEP)
20 191.1 (M+H). A una solución de 1-(etilsulfinil)-2,4-difluorobenceno (1100 mg, 5.78 mmoles) en 2-propanol (10 ml) se agregó agua (10 ml) y OXONE® (4622 mg, 7.52 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se concentró el
25 filtrado. El material bruto resultante se disolvió en acetato

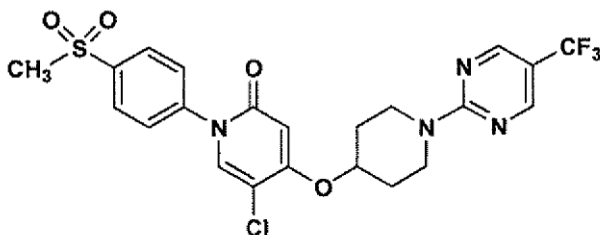
de etilo y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el Intermediario 9 (600 mg, 50% de rendimiento) como un aceite blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.90 - 8.02 (1 H, m), 6.90 - 7.12 (2 H, m), 3.30 (2 H, q, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3 H, t, $J=7.4$ Hz); EM (IEP) 207.1 (M+H).

10

Ejemplo 1

5-Cloro-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

15



20

25

A un matraz de recuperación de 200 ml bajo nitrógeno se agregó el Intermediario 1 (2.997 g, 10.00 mmoles), Intermediario 2 (2.72 g, 11.00 mmoles), trifenilfosfina (3.41 g, 13.00 mmoles) y THF (5 ml) produciendo una suspensión color castaño-ámbar. A esta mezcla se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (2.055 ml, 12.98 mmoles) durante 1 minuto. Se generó una pequeña cantidad de calor y el color viró a marrón oscuro. En los dos minutos siguientes, se

habían disuelto la mayoría de los sólidos. En 10 minutos, se había formado un precipitado espeso castaño-marrón. Después de 15 minutos, se agregaron 100 ml de éter. La suspensión castaña espesa se agitó durante 5 minutos, se filtró y los sólidos se lavaron con 4 x 15 ml de éter dando 4.19 g de un polvo castaño. Este material se cargó en una columna de gel de sílice de 70 mm de di x 110 mm como una suspensión y eluyó como sigue:

10

Fracción	Volumen	Disolvente
A	1.8 l	Acetato de etilo al 75%/ hexano
B	0.7 l	Acetato de etilo al 100%
1-2	125 ml	Acetato de etilo al 100%
3-15	125 ml	Metanol al 5% / acetato de etilo

15

Las fracciones 1-8 se concentraron hasta 4.3 g de un sólido castaño pálido húmedo. Este material se suspendió en 50 ml de etanol y se calentó hasta reflujo, momento en el que solo se produjo solubilización parcial. La suspensión se dejó enfriar entonces hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con 2 x 10 ml de etanol y 2 x10 ml de hexano seguido por secado durante la noche a alto vacío. Esto proporcionó 2.72 g (52% de rendimiento) del Ejemplo 1 como un sólido cristalino blanquecino. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.85 - 2.24 (m, 18 H) 3.10 (s, 14 H) 3.92 - 4.23 (m, 18 H)

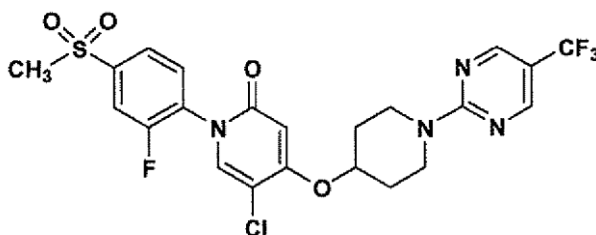
25

4.63 - 4.85 (m, 5 H) 6.08 (s, 5 H) 7.45 (s, 4 H) 7.64 (d, $J=8.79$ Hz, 9 H) 8.10 (d, $J=8.35$ Hz, 9 H) 8.51 (s, 8 H); EM (IEP) 529.2 (M+1).

Ejemplo 2

5 5-Cloro-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

10



15

20

25

A un vial de 4 ml se agregó una dispersión en aceite al 60% de hidruro de sodio (53 mg, 1.33 mmoles), DMF (10 ml) y el Intermediario 3 (250 mg, 0.67 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se agregó 1,2-difluoro-4-(metilsulfonil)benceno (192 mg, 1.00 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el Ejemplo 2 (139 mg, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.72 (2 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.97 - 8.06 (1 H, m),

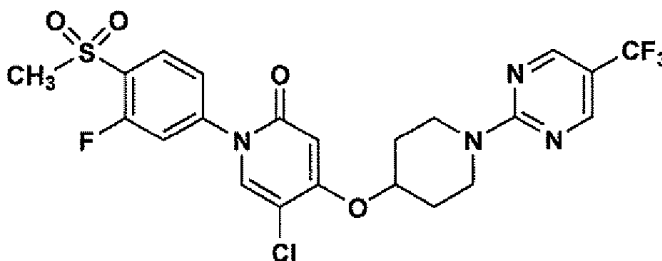
7.78 - 7.95 (2 H, m), 6.31 (1 H, s), 4.90 - 5.01 (1 H, m),
4.06 - 4.22 (2 H, m), 3.74 - 3.89 (2 H, m), 3.36 (3 H, s),
1.98 - 2.16 (2 H, m), 1.62 - 1.83 (2 H, m); EM (IEP) 547.1
(M+H).

5

Ejemplo 3

5-Cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(1-(5-
(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-
2(1H)-ona

10



Una mezcla de una dispersión en aceite al 60% de hidruro
15 de sodio (34 mg, 0.87 mmoles), Intermediario 3 (216 mg, 0.58
mmoles) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante
30 minutos. Se agregó 2,4-difluoro-1-(metilsulfonil)benceno
(144 mg, 0.75 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante
16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la
20 mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo y se lavó con
agua tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato de
sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se
purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,
acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el Ejemplo 3 (80 mg,
25 25% de rendimiento) como sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz,

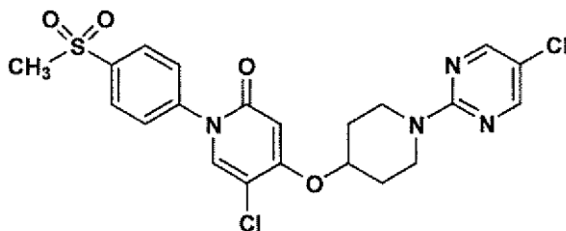
CDCl₃) δ 8.53 (s, 2 H), 8.10 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H), 7.32 – 7.49 (m, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 4.67 – 4.79 (m, 1 H), 3.99 – 4.19 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 1.91 – 2.16 (m, 4 H); EM (IEP) 547.2 (M+H).

5

Ejemplo 4

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-
1-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona

10



15

20

25

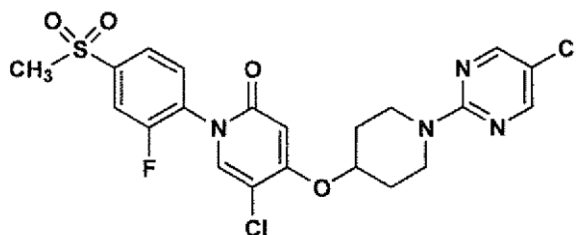
A un vial de 3.697 ml se agregó Intermediario 1 (276 mg, 0.92 mmoles), Intermediario 4 (206 mg, 0.96 mmoles) y trifenilfosfina (314 mg, 1.20 mmol) seguido por THF (3 ml) produciendo una suspensión clara. A esta mezcla se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0.19 ml, 1.20 mmol) durante diez segundos. Todos los sólidos parecían haberse disuelto aunque la reacción era una mezcla amarillo-marrón turbia. Aproximadamente 3.5 minutos después de la adición de diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo, se había formado un precipitado castaño-amarillo. Después de 48 minutos, desde la adición del diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo, se agregó éter (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se filtró y los sólidos se lavaron con 3 x 2 ml de éter. El polvo castaño obtenido después de secado a vacío (330 mg) se

suspendió en 4 ml de etanol a reflujo. La mayoría de los sólidos no se disolvió. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con 2 x 1 ml de etanol seguido por 2 x 1 ml de hexano. El
 5 secado a vacío dio el Ejemplo 4 (256 mg, 54%) como un polvo color castaño pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.25 (2 H, s), 8.09 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.58 - 4.79 (1 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 3.83 - 3.96 (2 H, m), 1.83 - 2.15 (4 H, m); EM (IEP)
 10 495.0 (M+H).

Ejemplo 5

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona

15



Se cargó un matraz de fondo redondo de un litro con Intermediario 5 (100 g, 201 mmoles), NMP (501 ml), 2,5-
 20 dicloropirimidina (30.0 g, 201 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (70.3 ml, 402 mmoles). Esta mezcla se calentó a 70°C durante 6 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y después se lavó con bicarbonato de
 25 sodio acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se separó y

se concentró a vacío a temperatura ambiente obteniendo un aceite bruto (~400 g). El aceite se transfirió hasta un matraz de tres bocas de dos litros con aclarado mínimo con NMP (50 ml) y se calentó hasta 80°C. A esta mezcla se

5 agregaron 500 ml de etanol lentamente mediante un embudo de adición manteniendo la temperatura interna a 0°C. Después de la adición de 150 ml de etanol, se formaron gradualmente precipitados. La suspensión se agitó a 80°C durante 40 minutos y después se enfrió hasta temperatura

10 ambiente durante la noche. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta 0°C y después se mantuvo a 0°C durante 1.5 horas. Después de filtrar, la torta del filtro se lavó con etanol a 4°C (2 x 200 ml). La torta del filtro se secó a vacío durante 2 horas y después se

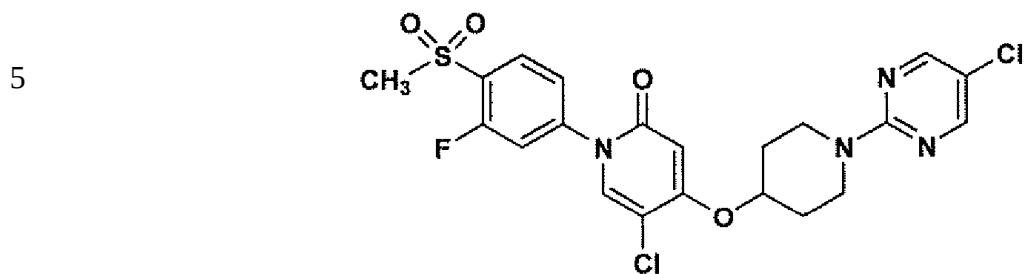
15 secó a vacío durante la noche a 45°C proporcionando 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona (68.9 g, 67%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.28 (s, 2H), 7.82 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.72 (m, 1H),

20 7.35 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.65 – 4.73 (m, 1H), 3.89 – 4.12 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.95 – 2.17 (m, 4H); EM m/e 513.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{FS}$: C, 49.03; H, 3.78; N, 10.86; S, 6.18; Cl, 13.89; F, 3.66. Encontrado: C, 49.17; H, 3.67; N, 10.86, S, 6.15, Cl,

25 14.02, F, 3.88.

Ejemplo 6

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Etapa A. Preparación de 4-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 4-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1.22 mmoles), hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 58 mg, 1.5 mmoles) y DMF (8 ml) se purgó con argón y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la reacción se agregó 2,4-difluoro-1-(metilsulfonil)benceno (351 mg, 1.83 mmoles) y después se calentó a 130°C durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a vacío hasta un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0 a 100% en CH₂Cl₂) proporcionando 321 mg del producto deseado como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H) 6.01 (s, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.44

- 3.55 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H). EM (IEP) 445 (M-56+H).

Etapa B. Preparación de sal clorhidrato de 5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)piridin-

5 2(1H)-ona

Una mezcla de 4-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.599 mmoles) y cloruro de hidrógeno (37% en H₂O, 5 ml) se agitó
10 durante 15 min y después se concentró a vacío proporcionando 261 mg del producto deseado como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (br s, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=10.92, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.80 - 4.91 (m,
15 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 4 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H). EM (IEP) 401 (M+H).

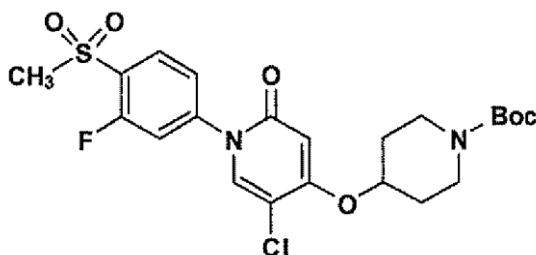
Etapa C. Ejemplo 6

Una suspensión de sal clorhidrato de 5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)piridin-
20 2(1H)-ona (260 mg, 0.595 mmoles), carbonato de potasio (205 mg, 1.49 mmoles) y 5-cloro-2-yodopirimidina (172 mg, 0.713 mmoles) en DMSO seco (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a vacío
25 hasta un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por

cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 0 a 100% en CH_2Cl_2) proporcionando 228 mg del Ejemplo 6 como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.07 – 8.16 (m, 1 H) 7.35 – 7.49 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.66 – 4.73 (m, 1 H) 3.97 – 4.06 (m, 2 H) 3.86 – 3.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.01 – 2.11 (m, 2 H) 1.91 – 2.01 (m, 2 H). EM (IEP) 513 (M+H).

De forma alternativa, se puede preparar el Ejemplo 6 como sigue:

Etapa A. Preparación de 4-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

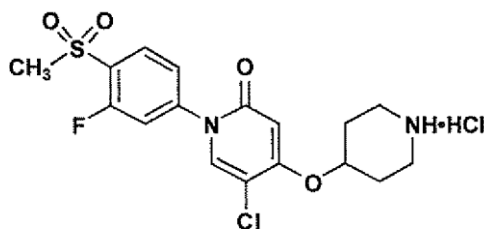


Una suspensión de 4-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1.22 mmoles), hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 58 mg, 1.5 mmoles) y DMF (8 ml) se purgó con Argón y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la reacción se agregó 2,4-difluoro-1-(metilsulfonil)benceno (351 mg, 1.83 mmoles) y después se calentó a 130°C durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a vacío hasta un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ,

EtOAc al 0 a 100% en CH₂Cl₂) proporcionando 321 mg del producto deseado como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H) 6.01 (s, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H). EM (IEP) 445 (M+56+H).

Etapla B. Preparación de sal del ácido clorhídrico de 5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

10



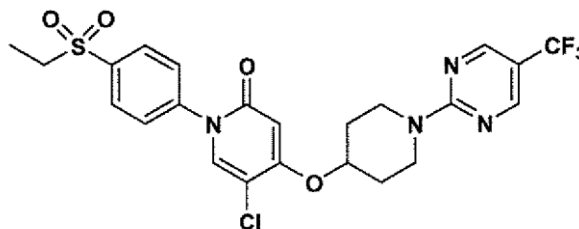
Una mezcla de 4-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0.599 mmoles) y cloruro de hidrógeno (37% en H₂O, 5 ml) se agitó durante 15 min y después se concentró a vacío proporcionando 261 mg del producto deseado como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (s ancho, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=10.92, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.80 - 4.91 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 4 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H). EM (IEP) 401 (M+H).

Etapa C. Ejemplo 6

Una suspensión de sal del ácido clorhídrico de 5-cloro-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona (260 mg, 0.595 mmoles), carbonato de potasio (205 mg, 1.49 mmoles) y 5-cloro-2-yodopirimidina (172 mg, 0.713 mmoles) en DMSO seco (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró a vacío hasta un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0 a 100% en CH₂Cl₂) proporcionando 228 mg del Ejemplo 6 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H). EM (IEP) 513 (M+H).

Ejemplo 7

5-Cloro-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona



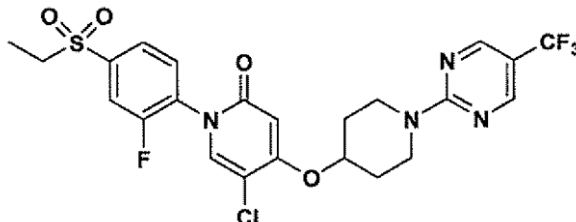
A una mezcla de Intermediario 7 (100 mg, 0.319

mmoles), Intermediario 2 (87 mg, 0.351 mmoles) y trifenilfosfina (109 mg, 0.414 mmoles) se agregó THF (1 ml) dando una suspensión castaña-marrón. Se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0.066 ml, 0.414 mmoles) y todos los sólidos se disolvieron en 10 segundos. A los 3 minutos desde la adición del diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo, se había formado un precipitado color castaño denso. Después de 10 minutos, se agregaron 3 ml de éter. La suspensión se agitó durante un minuto, se filtró y se lavó con 3 x 1 ml de éter. Los sólidos se secaron a vacío dando 121 mg de un polvo castaño. A este sólido se agregaron 2 ml de etanol y la mezcla se calentó brevemente a reflujo, momento en el que no todo fué soluble. Después de dejar que esta mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, ésta se filtró y los sólidos se lavaron con 2 x 0.5 ml de etanol y 2 x 1 ml de hexano. Los sólidos se secaron a vacío proporcionando 98 mg (57% de rendimiento) del Ejemplo 7 como un polvo blanquecino. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.51 (2 H, s), 8.05 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.63 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.74 (1 H, s. ancho), 3.94 - 4.21 (4 H, m), 3.16 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 1.91 - 2.17 (4 H, m), 1.35 (3 H, t, $J=7.4$ Hz); EM (IEP) 543.1 (M+1).

Ejemplo 8

5-Cloro-1-(4-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

5



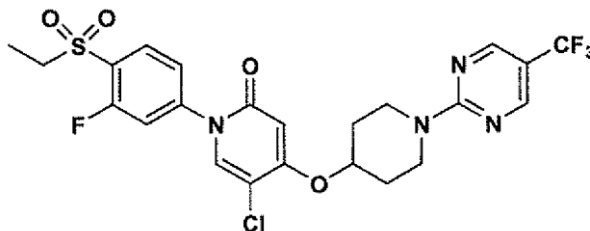
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó Intermediario 3 (3.00 g, 8.01 mmoles) y DMF (60 ml) produciendo una suspensión. A esta mezcla se agregó una dispersión de aceite al 60% de hidruro de sodio (432 mg, 10.81 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, tiempo durante el cual viró a una solución amarilla. A esta solución se agregó Intermediario 8 (1816 mg, 8.81 mmoles). La mezcla se calentó a continuación bajo nitrógeno a 120°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua (4 x 200 ml). El acetato de etilo se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo. Este material se disolvió en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el Ejemplo 8 (2.85 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. Una serie de muestras de este material,

preparadas del mismo modo, se combinaron dando 4.0 g de material. Se agregaron los 4.0 g de material a etanol (140 ml) y se calentó hasta reflujo, momento en el que solo quedó una cantidad muy pequeña del material insoluble. La solución
5 caliente se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media y el embudo se aclaró con 10 ml de etanol caliente. El filtrado caliente comenzó a cristalizar inmediatamente. Después de calentar el filtrado hasta reflujo, la mayor parte de los sólidos se disolvieron.
10 Esta mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante dos horas. La mezcla se filtró, se lavó con etanol a temperatura ambiente (2 x 15 ml) y hexano (25 ml) y los sólidos se secaron a vacío. Esto proporcionó 3.18 g de un sólido blanquecino. La porción principal de este
15 material (3.17 g) se calentó hasta reflujo en etanol (130 ml), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con etanol a temperatura ambiente (2 x 15 ml) y hexano (25 ml) y los sólidos se secaron a vacío. Esta recrystalización
20 proporcionó 2.91 g de un polvo fino blanquecino. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.51 (2 H, s), 7.84 (2 H, dd, $J=7.1$, 4.9 Hz), 7.57 – 7.70 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.74 (1 H, t, $J=3.3$ Hz), 3.96 – 4.19 (4 H, m), 3.18 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 1.91 – 2.16 (4 H, m), 1.37 (3 H, t, $J=7.4$ Hz); EM (IEP)
25 561.2 (M+H).

Ejemplo 9

5-Cloro-1-(4-(etilsulfonil)-3-fluorofenil)-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

5

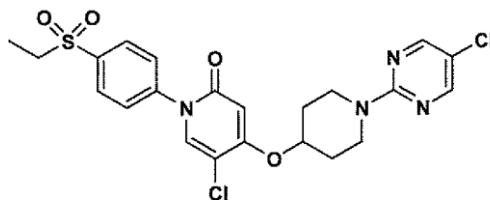


Se agitó durante 20 minutos una mezcla de Intermediario
 10 3 (91 mg, 0.242 mmoles) y una dispersión en aceite al 60% de
 hidruro de sodio (10.67 mg, 0.267 mmoles) en DMF (1.5 ml). Se
 agregó Intermediario 9 (50 mg, 0.242 mmoles) y la mezcla se
 calentó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta
 temperatura ambiente, se agregó agua (3 ml) a la mezcla de
 15 reacción. Esta mezcla se extrajo entonces con acetato de
 etilo. El extracto se concentró y el residuo resultante se
 purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,
 acetato de etilo 0-100%/hexano) dando el Ejemplo 9 (24 mg,
 17% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 ,
 20 500 MHz) δ 8.50 (s, 2 H), 8.07 (t, $J=7.97$ Hz, 1 H), 7.32 -
 7.49 (m, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 3.96 -
 4.14 (m, 4 H), 3.35 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H), 1.93 - 2.12 (m, 4
 H), 1.36 (t, 3 H); EM (IEP) 561.1 (M+H).

Ejemplo 10

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona

5

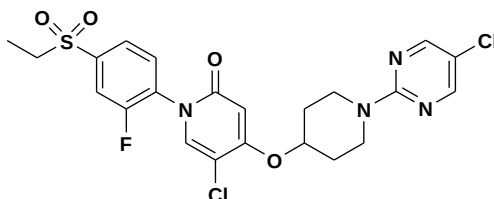


A una suspensión de Intermediario 7 (50 mg, 0.16 mmoles), Intermediario 4 (41 mg, 0.19 mmoles) y trifenilfosfina (50.2 mg, 0.19 mmoles) en THF (1,5 ml) se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0.030 ml, 0.19 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se agregó éter (2 ml) a la mezcla de reacción. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración proporcionando Ejemplo 10 (33 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.27 – 8.40 (m, 2 H), 8.00 – 8.11 (m, 2 H), 7.62 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.38 – 7.50 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.65 – 4.80 (m, 1 H), 3.87 – 4.33 (m, 4 H), 3.05 – 3.23 (m, 2 H), 1.97 – 2.15 (m, 4 H), 1.34 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H); EM (IEP) 509.1 (M+H).

15

Ejemplo 11

20 5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona



25

Una mezcla de Intermediario 6 (30 mg, 0.09 mmoles) y una dispersión en aceite al 60% de hidruro de sodio (7 mg, 0.18 mmoles) en DMF (0.4 ml) se agitó durante 20 minutos. Se agregó Intermediario 8 (27 mg, 0.132 mmoles) y la reacción se

5 calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de reacción seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. Los extractos reunidos se concentraron. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (columna C₁₈;

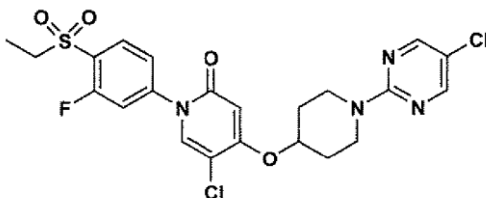
10 metanol al 40-100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0.05%) dando el Ejemplo 11 (8 mg, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.25 (s, 2 H), 7.83 (s, 2 H), 7.55 - 7.68 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 3.80 - 4.07

15 (m, 4 H), 3.17 (d, J=7.70 Hz, 2 H), 1.87 - 2.11 (m, 4 H), 1.36 (t, 3 H); EM (IEP) 527.0 (M+1).

Ejemplo 12

5-Cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(etilsulfonil)-3-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona

20



A una suspensión de Intermediario 6 (50 mg, 0.13 mmoles) en DMF en un vial de 4 ml se agregó una dispersión en aceite al 60%

25 de hidruro de sodio (7.9 mg, 0.20 mmoles). La mezcla se agitó

durante 30 minutos. Se agregó Intermediario 9 (27 mg, 0.13 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar mezcla hasta temperatura ambiente, ésta se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se concentró. El residuo obtenido se disolvió en metanol (4 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 40-100% en agua que contenía TFA al 0.1%) dando el Ejemplo 12 como un sólido blanco (11 mg, 16%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.44 (s, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 1 H), 7.80 (d, J=12.65 Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.84 - 5.00 (m, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 3.60 - 3.73 (m, 2 H), 3.47 (d, J=7.70 Hz, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.19 (t, J=7.42 Hz, 3 H); EM (IEP) 527.3 (M+H).

15 Ejemplo 13

Formas cristalinas de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona

20 Se prepararon varias formas cristalinas de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre y se caracterizaron como se describe más adelante.

PROCEDIMIENTOS PARA CARACTERIZAR LAS FORMAS

Datos de Cristal Individual

25 Se recogieron datos en un difractómetro en serie CAD4 de

Bruker-Nonius (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 Estados Unidos). Los parámetros de células unitarias se obtuvieron por análisis de mínimos cuadrados de los ajustes del difractómetro experimental de 25 reflexiones de gran ángulo. Se han medido intensidades usando radiación de $K\alpha$ de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de exploración variable θ - 2θ y se corrigieron sólo por factores de polarización de Lorentz. Los conteos de antecedentes se recogieron en los extremos de la exploración durante la mitad de tiempo de la exploración. Alternativamente, se recogieron datos de cristal individual en un sistema de Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación $K\alpha$ de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). La indexación y procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z. et al. en *Macromolecular Crystallography*, vol. 276, páginas 307-326, Carter, W.C., Jr. et al., eds., Academic, NY (1997)) en el juego del programa de recolección. (Recoger la colección de datos y el procesamiento de la interfaz de usuario: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998.) Alternativamente, se recogieron datos de cristal individual en un sistema de Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación $K\alpha$ de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevó a cabo con el paquete de software APEX2 juego de programas

(colección de datos y del procesamiento de interfaz de usuario APEX2. APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 Estados Unidos).

Cuando se indico, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema Oxford Cryo (OXFORD CRYSYSTEMS Cryostream cooler: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19: 105 (1986)) durante la recolección de datos.

Las estructuras se disolvieron por métodos directos y se perfeccionaron en base a observar reflexiones usando bien el paquete de software SPD (SPD, Paquete de Determinación de Estructuras, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Los Factores de Dispersión, incluyendo f' y f'' en el software de SFP se tomaron de las "International Tables for Crystallography", Vol. IV, Tablas 2.2A y 2.3.1, Kynoch Press, Birmingham, Inglaterra (1974)) con modificaciones locales menores o bien los paquetes cristalográficos MAXUS (solución maXus y juego de software de refinado: Mackay, S. et al., maXus: un programa de ordenador para la solución y el refinado de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción o de SHELXTL⁴. Los parámetros atómicos derivados (factores de coordenadas y temperaturas) se refinaron por mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinados fue $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$ en donde w es una función de ponderación apropiada basada en

errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las fases de refinado. Se han introducido hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isótopos, pero no se varió ningún parámetro de hidrógeno.

Datos de Difracción en Polvo de Rayos X (PXRD)

Los datos de PXRD se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación fue $K\alpha$ de Cu (40 KV, 40 mA). La distancia muestra-detector era de 15 centímetros. Las muestras en polvo se situaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se rotó durante la recolección de datos. Se recogieron datos para $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de PXRD unidimensional tradicional con un tamaño de etapa de 2θ de 0.02 grados en el intervalo de 2θ de 3 a 35 grados.

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo experimentos DSC en un modelo Q1000 o 2920 de TA INSTRUMENTS®. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró con exactitud a una milésima de miligramo, y se transfirió a la DSC. El instrumento se purgó con gas de nitrógeno a 50 ml/min. Se recogieron datos entre temperatura ambiente y 300°C a velocidad de calentamiento de 10°C/min. La grafica se

hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

Análisis Gravimétrico Térmico (TGA, por sus siglas en inglés)

Se llevaron a cabo experimentos de TGA en un modelo de Q500 o 2950 de TA INSTRUMENTS®. La muestra (aproximadamente
5 10-30 mg) se situó en una bandeja de platino previamente impermeabilizada. El peso de la muestra se midió con exactitud y se registró a una milésima de un miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Se recogieron datos entre temperatura ambiente y
10 300°C a velocidad de calentamiento de 10°C/min.

PREPARACION Y ANALISIS DE LAS FORMAS

Los datos de celda unidad y otras propiedades para estos ejemplos se presentan en la Tabla 1. Los parámetros de celda unidad se obtuvieron a partir de análisis cristalográfico de
15 rayos X de monocristal. En el capítulo 3 de Stout et al., *X-Ray Structure Determination: a Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968) se puede encontrar una descripción detallada de las celdas unidad.

En las Tablas 2 y 3 se presentan las coordenadas atómicas
20 fraccionadas para los Ejemplos 13a y b y las condiciones a las que midieron.

Además, las posiciones características de los picos de difracción de rayos X de polvo (grados $2\theta \pm 0.1$) a TA para los ejemplos 13a, b, c, d y e se presentan en la Tabla 4,
25 todos los cuales están basados en patrones de alta

calidad obtenidos con un difractómetro (CuK α) con una capilaridad giratoria con 2 θ calibrado con un patrón NIST u otro patrón apropiado.

Finalmente, las Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6 presentan
5 patrones de PXRD para los Ejemplos 13a, b, c, e, d y f. Las Figuras 8 y 10 representan los TGA de los Ejemplos 13b y 13f, respectivamente. Las Figuras 7 y 9 representan los DSC de los Ejemplos 13b y 13f, respectivamente.

Preparación y caracterización por PXRD, DSC y TGA de las
10 formas

Ejemplo 13a, Forma A.5-1: se suspendió 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre, en concentración en exceso de 150 mg/ml en acetona. Se dejó
15 equilibrar la suspensión a temperatura ambiente proporcionando una suspensión algo clara. Parte de la suspensión se filtró y tanto el filtrado como la suspensión se refrigeraron a 5°C proporcionando cristales del solvato hemi-acetona. La Forma A.5-1 base libre se caracterizó por un
20 patrón PXRD que se ajusta al patrón simulado generado a partir de los datos de la estructura de monocristal.

Ejemplo 13b, Forma N-2: Se disolvió 1 g de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre en 10 ml
25 de EtOAc exento de agua a 77°C. La solución se enfrió hasta

70°C. Se agregaron 10 mg de cristales iniciadores de N-2. A la suspensión, se agregaron 18 ml de n-heptano durante 1 hora con una bomba de jeringa. La suspensión se enfrió desde 70°C a 20°C durante 1 hora y se agitó a 20°C durante la noche. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 3 ml de n-heptano, se secó a 50°C en un horno de vacío durante la noche. La Forma N-2 es 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre, una forma pura (sin moléculas adicionales de agua o disolvente). La Forma N-2 se caracterizó por un termograma de DSC con un comienzo endotérmico típicamente a aproximadamente 232°C, a temperaturas superiores pueden considerarse otros eventos. La Forma N-2 se caracterizó por un patrón PXRD que se ajusta al patrón simulado generado a partir de los datos de la estructura de monocristal. La Forma N-2 también se caracterizó por una curva TGA con una pérdida despreciable de peso por encima de aproximadamente 200°C y que está de acuerdo con la estructura del monocristal.

20 Ejemplo 13c, Forma AN.5-1: Una suspensión de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre, a ~200 mg/ml se preparó en acetonitrilo y se dejó equilibrar a temperatura ambiente proporcionando una suspensión algo
25 clara. Parte de la suspensión se filtró y el filtrado y la

suspensión se refrigeraron a 5°C proporcionando cristales del solvato hemi-acetonitrilo.

Ejemplo 13d, E.5-1: Se cristalizó 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre en una solución de etanol y heptano.

Ejemplo 13e, Forma IPA.5-1: Se suspendieron en <1 ml de alcohol isopropílico 40 mg de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre. El lodo se calentó suavemente para disolver el sólido restante. La solución se enfrió hasta TA y se dejó evaporar lentamente hasta que se observaron cristales.

Ejemplo 13f, P-6: Se suspendieron 200 mg de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre en 10 ml de tetrahidrofurano. La solución se calentó hasta 50°C para disolver totalmente toda la 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre. Se enfriaron 100 ml de n-heptano hasta 30°C y después se agregó la solución de 4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre/THF en menos de 10 segundos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con

aproximadamente 5 ml de n-heptano y después se secó a presión reducida proporcionando el material P-6. El material P-6 se caracterizó por un termograma de DSC con un inicio endotérmico entre aproximadamente 80°C y 120°C, a 5 temperaturas superiores pueden considerarse otros sucesos. El material P-6 se caracterizó por una curva TGA con una pérdida de peso de aproximadamente 12.3% hasta aproximadamente 150°C.

Ejemplo 13g, SC-3: Se suspendieron 5.01 g de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre en una 10 mezcla de 2.68 g de ácido salicílico en 80 ml de etanol. Se agregaron ~100 mg de cristales iniciadores en ácido salicílico de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)- 15 ona, base libre y se calentó la suspensión resultante hasta 50°C, momento en el que se agitó durante aproximadamente 16 horas. Después de este tiempo, el sólido se aisló por filtración, se lavó con 75 ml de etanol y después se secó en un horno de vacío durante aproximadamente 48 horas 20 proporcionando la Forma SC-3.

Ejemplo 13h, BZ-3: Se suspendieron ~50 mg de 5-cloro-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona, base libre en 2 ml de ácido benzoico 0.25 M en etanol. Se agregaron cristales 25 coiniciadores de la forma SC-3. La mezcla se calentó hasta

50°C, momento en el que se agitó la suspensión durante aproximadamente 48 horas. Después de este tiempo, se analizó la suspensión resultante por PXRD y RMN de protón, que indicaron la presencia de cristales combinados de las formas SC-3 y BZ-3. La Forma BZ-3 se recogió por filtración en la suspensión proporcionando la Forma BZ-3.

Tabla 1

Parámetros de la Celda Unidad

Ej.	Forma		a (Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°	Z
13a	A.5-1	25	9.575 (2)	11.414 (2)	11.428 (2)	87.624 (9)	83.785 (9)	79.49 (1)	2
13b	N-2	25	10.951 (2)	11.455 (2)	17.920 (2)	90	95.865 (8)	90	4
13c	AN.5-1	25	9.620 (2)	11.469 (3)	11.289 (3)	85.84 (1)	84.14 (1)	79.71 (1)	2
13d	E.5-1	25	9.612 (1)	11.330 (2)	11.332 (2)	88.711 (6)	84.482 (9)	79.118 (9)	2
13e	IPA.5-1	25	9.538 (1)	11.345 (2)	11.595 (2)	89.523 (6)	83.94 (1)	79.59 (1)	2
13g	SC-3	25	10.0602 (4)	10.3671 (4)	14.9367 (9)	103.612 (3)	100.089 (3)	104.309 (2)	2
13h	BZ-3	25	10.085 (2)	10.393 (2)	14.757 (4)	103.568 (9)	99.422 (8)	105.25 (1)	2

Tabla 1 (continuación)

Parámetros de la Celda Unidad

	Ejemplo	V _m	S _g	R	D _{calc}
5	13a	610	P _{bar} 1	0.047	1.476
	13b	559	P ₂₁ /c	0.044	1.525
	13c	609	P _{bar} 1	0.050	1.457
	13d	603	P _{bar} 1	0.042	1.477
10	13e	614	P _{bar} 1	0.045	1.471
	13g	711	P _{bar} 1	0.029	1.522
	13h	704	P _{bar} 1	0.039	1.499

15 Las variables usadas en la Tabla 1 se definen a continuación:

T = temperatura en grados Centígrados para los datos cristalográficos;

20 Z = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica;

V_m = V (celda unidad) / (Z moléculas de fármaco por celda);

sg = grupo espacial;

R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$); y

25 d_{calc} = densidad calculada del cristal.

Tabla 2

Coordenados Atómicos Fraccionados para el Ejemplo 13a,
Forma A.5-1, a T= 25°C

	Átomo	x	y	z	Átomo	x	y	z
5	S1	1.13374	-0.2169	0.80291	C30	0.3621	0.9496	0.09716
	C12	0.54743	0.5327	0.83243	C31	0.3527	1.0704	0.10576
	C13	0.24737	1.17145	0.01993	C32	0.6729	0.8773	0.3969
	N4	0.83684	0.27374	0.68828	C33	1.272	-0.2343	0.6888
	O5	0.6526	0.61583	0.60375	C34	1.0186	0.4614	0.9539
10	F6	0.80225	0.07827	0.56904	O35	1.0397	0.3945	0.8718
	O7	0.98475	0.25822	0.51796	C36	0.8663	0.5127	0.9935
	N9	0.595	0.8385	0.30754	H33A	1.23356	-0.2369	0.61499
	N10	0.5153	1.0328	0.2515	H33B	1.33708	-0.3071	0.70145
	C11	0.7195	0.5046	0.6241	H33C	1.32159	-0.1683	0.68754
15	N12	0.4407	0.87201	0.16221	H27	1.10568	0.00687	0.90781
	C8	0.9017	0.15453	0.72147	H19	0.94098	-0.1195	0.63348
	C13	0.8856	0.05898	0.65699	H18	0.99441	0.20103	0.8599
	C14	0.7357	0.34098	0.76488	H14	0.70497	0.30857	0.84012
	C15	0.6768	0.4527	0.73543	H16	0.84967	0.46876	0.47342
20	C16	0.8212	0.43747	0.54976	H29	0.7871	0.65411	0.4647
	C17	0.889	0.31944	0.5796	H26A	0.50188	0.65627	0.4249
	C18	0.9828	0.13564	0.81385	H26B	0.6314	0.55695	0.3828
	C19	0.9527	-0.0552	0.68092	H21A	0.55211	0.82646	0.54212

5

Átomo	x	y	z	Átomo	x	y	z
C20	0.5156	0.91685	0.23859	H21B	0.70969	0.82744	0.5671
C21	0.6506	0.80633	0.51148	H28A	0.57027	0.692	0.22915
O22	1.1937	-0.214	0.91181	H28B	0.72779	0.68967	0.25629
O23	1.0458	-0.302	0.7898	H32A	0.77305	0.86479	0.3707
C24	1.0371	-0.0723	0.77362	H32B	0.63878	0.96056	0.41064
C25	0.431	1.10856	0.1848	H30	0.30902	0.92182	0.04073
C26	0.6018	0.64039	0.3979	H25	0.42609	1.19284	0.19124
C27	1.0509	0.0211	0.84145	H36A	0.8232	0.55762	0.92973
C28	0.6291	0.7112	0.2859	H36B	0.81533	0.44929	1.01757
C29	0.6872	0.67504	0.49064	H36C	0.86319	0.56425	1.05842

10

Tabla 3

Coordenados Atómicos Fraccionados para el Ejemplo 13b,

15 Forma N-2, a T= 25°C

Átomo	x	y	z	Átomo	x	y	z
C11	0.86027	-0.0535	0.03838	C27	0.4067	-0.3959	0.04841
S2	0.80743	0.65016	0.28459	C28	0.5246	-0.3261	0.04582
C13	-0.1221	-0.5168	-0.1537	C29	0.0028	-0.3574	-0.0623
F4	0.55509	0.32858	0.1507	O30	0.7846	0.71873	0.21817
O6	0.63209	-0.1518	0.07863	C31	0.1108	-0.5244	-0.0853
O7	0.57348	0.13963	0.26131	C32	0.0038	-0.4627	-0.0971
C9	0.662	-0.0568	0.12021	C33	0.6959	0.684	0.34384
N10	0.29855	-0.3261	0.02283	H33A	0.70516	0.76375	0.35989

25

5	Átomo	x	y	z	Átomo	x	y	z
	N11	0.09381	-0.3115	-0.0205	H33B	0.7057	0.63351	0.38679
	C12	0.6592	0.3585	0.19311	H33C	0.61568	0.67307	0.31778
	N5	0.72625	0.15622	0.18479	H14	0.60814	0.52726	0.20393
	C8	0.7484	0.2744	0.21022	H15	0.94768	0.44195	0.30658
10	C13	0.7685	0.0044	0.10187	H17	0.92015	0.24928	0.26365
	C14	0.6731	0.4723	0.2167	H16	0.86712	0.15028	0.119
	C15	0.8733	0.4202	0.27682	H25	0.53269	-0.0574	0.19289
	C16	0.79685	0.1088	0.13306	H28A	0.53407	-0.3085	-0.0057
	C17	0.8567	0.3063	0.25223	H28B	0.59354	-0.3713	0.06684
15	C18	0.7822	0.5013	0.25912	H19	0.51264	-0.2262	0.14093
	C19	0.5187	-0.2126	0.08858	H23A	0.40236	-0.0718	0.08336
	O20	0.92398	0.65714	0.32632	H23B	0.41431	-0.1283	0.00475
	C21	0.1972	-0.3751	-0.0143	H26A	0.22043	-0.1731	0.04195
	C22	0.6285	0.0951	0.21155	H26B	0.28421	-0.2317	0.11479
20	C23	0.407	-0.1441	0.05672	H27A	0.40174	-0.4183	0.09963
	N24	0.2093	-0.4822	-0.0437	H27B	0.40991	-0.4645	0.01797
	C25	0.5993	-0.0136	0.17587	H31	0.11339	-0.6003	-0.1077
	C26	0.2911	-0.216	0.06277	H29	-0.0794	-0.3159	-0.068

Tabla 4

Posiciones características de los picos de difracción de rayos X de polvo (grados $2\theta \pm 0,1$) a TA para los Ejemplos 13a, b, d, c, d y e en base al patrón de alta calidad obtenido con un difractómetro (CuK α) con una capilaridad giratoria con 2θ calibrado con un patrón NIST u otro patrón apropiado.

10

Ej 13a	Ej 13b	Ej 13c	Ej 13d	Ej 13e
16.9	9.9	10.8	15.7	15.4
21.8	11.2	18.3	16.9	16.0
23.0	12.2	22.4	18.3	17.0
	13.5	25.8	18.5	19.3
	14.4		23.1	
	17.5			

15 ENSAYO(S) PARA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR ACOPLADO A PROTEÍNA G
GPR119

La modulación *in vitro* del GPR119 humano recombinante se determinó como sigue.

Ensayo de AMPc inducible por Tetraciclina

20

Una construcción de expresión de GPR119 quimérico humano-ratón que codifica 3 copias de la marca de epítipo de FLAG, los primeros 198 aminoácidos de GPR19 humano y los 137 aminoácidos C-terminales del receptor de ratón se clonó en un vector inducible por tetraciclina
25 pcDNA5/FRT/A (Invitrogen # V6520-20), que incluye un

marcador de resistencia a higromicina. Se logró expresión del receptor estrechamente controlada por integración estable de esta construcción en el genoma de una línea celular del huésped específico, Flp-In-T-Rex-HEK293, expresando el represor de tetraciclina (Invitrogen). Una vez que se generó una línea celular resistente a higromicina estable, las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de CO₂ humidificada al 5% en medio de cultivo constituido por medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen # 11960) completado con L-glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, 200 µg/ml de higromicina B y 15 µg/ml de blasticidina.

Cuarenta y ocho horas antes del ensayo de acumulación de cAMP, las células que expresan de forma estable construcción de GPR119 de ser humano/ratón quimérica se sembraron a una densidad de 4×10^3 células/pozo en placas blancas sólidas revestidas con poli-D-lisina de 384 pocillos (BD # 35-6661) y se cultivaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada en medio de cultivo suplementado con 1 µg/ml de tetraciclina para inducir expresión del receptor. El día del ensayo, el medio se ha eliminado y las células se incubaron durante 50 min. a 37°C en una atmósfera de CO₂ humidificada al 5% en 20 µl/pozo de solución amortiguadora de ensayo (solución salina amortiguada con

Ca²⁺ y Mg²⁺, glucosa 12 mM, isobutil-metil-xantina al 0.1 mM, seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0.1%) con la concentración deseada de compuesto agregada a partir de una reserva concentrada disuelta en dimetilsulfóxido (DMSO) dando una concentración final de DMSO al 1% en el ensayo. La acumulación de AMPc se midió usando el kit de ensayo de fluorescencia resuelta con tiempo homogéneo (HTRF) CisBio (# 62AM2PEC) después el protocolo del fabricante. Brevemente, 10 µl de cada uno de los reactivos de detección de fluorescencia de AMPc-HTRF se agregaron a cada pozo, y las muestras se incubaron 40 minutos a temperatura ambiente. La fluorescencia se excitó a 320 nm y se midió a 665 y 620 nm usando el instrumento de Envision (Perkin Elmer), la proporción de fluorescencia de 665/620 se calculó y se convirtió a concentraciones nanomolares de AMPc en cada pozo por interpolación a partir de una curva estándar de AMPc. Las curvas de concentración de respuesta y los valores de CE₅₀ se calcularon con una ecuación de ajuste de curva logística de 4 parámetros usando software Excel/XLfit (Microsoft e IDBS). El valor de CE₅₀ se calcula como la concentración de agonista que incrementa la concentración de AMPc a un valor intermedio entre la línea base y el máximo.

Se analizaron los compuestos de la presente

invención en el ensayo de AMPc inducible por Tet que se acaba de describir y se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

5		Ejemplo	CE ₅₀ GPR119 (nM)
		1	8
		2	12
		3	7
		4	5
10		5	3
		6	4
		8	8
		9	13
		10	2
15		11	6

Ensayo oral de tolerancia a la glucosa murino

Veinticuatro (24) ratones C57BL/6J machos (8 a 10 semanas de edad, peso medio de 28 g) se repartieron aleatoriamente en 4 grupos (1 ratón/jaula) de 6 ratones por grupo, en base a la glucosa en plasma recibida y el peso corporal. Antes de iniciar el estudio, se alimentó a los ratones durante la noche y se pesaron a la mañana siguiente y se colocaron en el laboratorio de experimentación. Después de 30 min en el ambiente, se sacó

sangre de la punta de la cola de los ratones en el punto temporal -60 min e inmediatamente recibieron la primera administración oral de portador (PEG400 al 40%, Cremophor EL al 10%, agua al 50%) o soluciones del compuesto (5 ml/kg). En el tiempo 0, se sacó sangre de los ratones y recibieron glucosa al 50% (2 g/kg), para iniciar el ensayo de tolerancia a la glucosa (oGTT). Se sacó sangre de los ratones 30, 60 y 120 min tras la carga de glucosa. Las muestras de sangre se extrajeron en EDTA de potasio, se colocaron en hielo durante el estudio y subsiguientemente se centrifugaron durante 10 min a 3000 rpm a 4°C. Las muestras de plasma se diluyeron 11 veces para el análisis de glucosa en el sistema COBAS MIRA® (Roche Diagnostics). Se calculó el área bajo la curva (AUC) de datos del ciclo temporal de glucosa en plasma usando la regla del trapecio con la glucosa en plasma en ayuno como línea de base (Programa informático GraphPad Prism). El significado estadístico de los cambios en las AUC de glucosa resultante de los distintos tratamientos se determinó mediante un ANOVA de una vía, seguido de un ensayo de Dunnett usando el grupo de portador como el control (programa JMP, edición 5.1.2).

En la Tabla 6 a continuación se encuentran los datos para los compuestos comparados (véase el documento WO 2009/012275 A1). Los datos comparativos muestran la inesperada reducción significativa en la glucosa en plasma a dosis significativamente menores de los compuestos de la presente invención.

Tabla 6

Datos Comparativos *In vivo*

	Compuesto	Dosis eficaz mínima (mg/kg)	Reducción de la glucosa (%)
5	Ejemplo 3 WO 2009/012275 A1	30	-29%
	Ejemplo 142 WO 2009/012275 A1	1	-33%
	Ejemplo 190 WO 2009/012275 A1	10	-18%
10	Ejemplo 224 WO 2009/012275 A1	0.3	-30%
	Ejemplo 229 WO 2009/012275 A1	1	-20%
	Ejemplo 265 WO 2009/012275 A1	3	-25%
15	Ejemplo 268 WO 2009/012275 A1	3	-23%
	Ejemplo 1 Presente invención	0.1	-24%
	Ejemplo 2 Presente invención	0.1	-29%
20	Ejemplo 3 WO 2009/012275 A1	30	-29%

	Compuesto	Dosis eficaz mínima (mg/kg)	Reducción de la glucosa (%)
	Ejemplo 4 Presente invención	0.03	-24%
5	Ejemplo 5 Presente invención	0.06	-29%
	Ejemplo 6 Presente invención	0.1	-36%
	Ejemplo 8 Presente invención	0.03	-26%
10	Ejemplo 8 Presente invención	0.03	-26%

Estabilidad Metabólica en el Ensayo de Microsomas Hepáticos

Se adquirieron microsomas hepáticos humanos de BD-
 15 Biosciences (Woburn, MA). El compuesto de ensayo se
 recibió como solución madre 3.5 mM en dimetil sulfóxido al
 100% ("DMSO", Sigma Aldrich). La solución de compuesto se
 diluyó para preparar una solución de acetonitrilo 50 μ M
 ("ACN", Sigma Aldrich) que contenía 1.4% de DMSO, que
 20 después se usa como solución a la centésima parte para la
 incubación con microsomas. El compuesto de ensayo, fosato
 dinucleótico de β -nicotinamida adenina ("NADPH", AppliChem
 Inc.) y soluciones de microsomas hepáticos se combinan
 para la incubación en tres etapas:

25 1) se precalientan a 37°C 450 μ l de suspensión de

microsomas hepáticos, concentración de proteínas de 1.1 mg/ml en solución amortiguadora de fosfato de sodio (+) 100 mM ("NaP_i", pH 7.4, Sigma Aldrich), solución amortiguadora de cloruro de magnesio 5 mM ("MgCl₂, Sigma Aldrich);

2) se agregan 5 µl de compuesto de ensayo 50 µM (98.6% de ACN, 1.4% de DMSO) al mismo tubo y se preincuba a 37°C durante 5 minutos; y

3) La reacción se inicia mediante la adición de 50 µl de solución de NADPH 10 mM en NaP_i 100 mM, pH 7.4.

Los componentes de reacción se mezclan bien y después se transfieren inmediatamente 65 µl a 130 µl de solución de inactivación/parada (punto temporal cero, T₀). Las reacciones se incuban a 37°C durante 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y en cada punto temporal se transfiera una alícuota de 65 µl a 130 µl de solución de inactivación. Como solución de inactivación para terminar las reacciones metabólicas se usa ACN que contiene Patrón Interno (100 ng/ml). Las mezclas inactivadas se centrifugan a 1500 rpm (~500 X g) en una centrífuga Allegra X-12, rotor SX4750 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) durante quince minutos para sedimentar los microsomas desnaturalizados. Se transfiera a continuación un volumen de 90 µl de extracto de sobrenadante, que contiene la mezcla de compuesto principal y sus metabolitos, a una placa de 96

pozos separada para el análisis CL/EM-EM para determinar
 el porcentaje de compuesto principal que queda en la
 mezcla. La integración de los picos se realiza en todas
 las muestras usando una Calculadora de Aclaramiento
 5 Hepático de QuickCalc de Gubbs, Inc. El cálculo del
 porcentaje que queda se lleva a cabo comparando las áreas
 de los picos de CL-EM/EM de las muestras en cada punto
 temporal con las de las muestras a T_0 para cada compuesto.
 Se calculan valores de $T_{1/2}$ a partir de la regresión lineal
 10 de LN (% restante) en el tiempo, y la pendiente de esa
 regresión (Kel) se usa para calcular $T_{1/2}$, usando la
 siguiente ecuación: $T_{1/2} = -0.693/Kel$.

A continuación en la Tabla 7 se pueden encontrar datos
 para los compuestos comparados (véase el documento WO
 15 2009/012275 A1). En general, los datos comparativos muestran
 la mejora inesperada en la estabilidad metabólica de los
 compuestos de la presente invención.

Tabla 7

Datos comparativos adicionales *In vitro*

20

Compuesto	Microsomas Humanos (minutos)	Hepáticos Semivida
Ejemplo 142 WO 2009/012275 A1	33	
Ejemplo 151 WO 2009/012275 A1	71	

25

	Compuesto	Microsomas Hepáticos Humanos Semivida (minutos)
5	Ejemplo 190 WO 2009/012275 A1	122
	Ejemplo 224 WO 2009/012275 A1	4
10	Ejemplo 229 WO 2009/012275 A1	30
	Ejemplo 265 WO 2009/012275 A1	47
	Ejemplo 268 WO 2009/012275 A1	59
15	Ejemplo 1 Presente invención	180
	Ejemplo 2 Presente invención	147
20	Ejemplo 3 Presente invención	108
	Ejemplo 4 Presente invención	57
	Ejemplo 5 Presente invención	105
25		

	Compuesto	Microsomas Hepáticos Humanos Semivida (minutos)
5	Ejemplo 6 Presente invención	39
	Ejemplo 8 Presente invención	120
	Ejemplo 9 Presente invención	88
10	Ejemplo 10 Presente invención	35
	Ejemplo 11 Presente invención	51

15 De forma sorprendente, se descubrió que los compuestos de la presente invención poseen características farmacológicas beneficiosas, tales como, la combinación de una potente eficacia GPR119, reducción mejorada de la glucosa a menores niveles de dosificación y estabilidad metabólica en

20 comparación con compuestos conocidos en la técnica. Véanse las Tablas 5, 6 y 7. Por ejemplo, véase el Ejemplo 1 de la presente invención y el Ejemplo 224 del documento WO 2009/012275 A1. El Ejemplo 1 de la presente invención tiene una CE_{50} de GPR119 de 8 nM, una reducción en la glucosa del

25 24% a 0.1 mg/kg, y una semivida de 180 minutos. En

comparación, el Ejemplo 224 del documento WO 2009/012275 A1 aunque tiene una actividad similar frente a GPR119 (una CE_{50} de GPR119 de 4 nM) es tres veces menos eficaz a la hora de reducir la glucosa (0.3 mg/kg para conseguir una reducción en la glucosa del 30%) y 45 veces menos estable (semivida de 4 minutos).

UTILIDADES Y COMBINACIONES

A. Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor del GPR119, y, en consecuencia, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor GPR119. Mediante la activación del receptor GPR119, los compuestos de la presente invención pueden emplearse preferiblemente para aumentar la producción de insulina o aumentar la secreción de GLP-1, o ambas.

De acuerdo con ello, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero no limitados a, tratar, evitar, o ralentizar la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus afecciones constituyentes, enfermedades inflamatorias y otros males. En consecuencia, se

cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir o tratar diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, apoplejía, insuficiencia cardiaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, restenosis vascular, enfermedad arterial periférica, trastornos lipídicos, enfermedad ósea (incluyendo osteoporosis), SOPQ, lipodistrofia asociada a la proteasa de VIH, glaucoma y tratamientos de efectos secundarios relacionados con la diabetes, lipodistrofia y osteoporosis de tratamiento con corticosteroides.

El síndrome metabólico o "síndrome X" se describe en Ford et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) y Arbeeny et al, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de

por lo menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un portador o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agente(s) terapéutico(s), por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéutico activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con uno o más agentes terapéuticos apropiados diferentes útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente citados que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopatía, agentes antineuropatía, agentes antinefropatía, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirrestenosis, agentes antipancréaticos, agentes hipolipidemiantes, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardiaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

Ejemplos de agentes antidiabéticos apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención

incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina lispro, formulación para inhalar que comprende insulina); péptidos similares al glucagón; sulfonilureas y análogos (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, 5 tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida); biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina, buformina); antagonistas alfa 2 e imidazolinas (por ejemplo, midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); otros

10 secretagogos de insulina (por ejemplo, linoglitrida, insulintropina, exendina-4, sal de N,N-dimetil-N'-[2-(4-morfolinil)fenil]guanidina (E)-2-butenodioato (BTS-675820), (-)-N-(*trans*-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina (A-4166); tiazolidindionas y agonistas de PPAR-gamma (por

15 ejemplo., ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agonistas de PPAR-alfa, por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozilo); agonistas duales de PPAR alfa/gamma (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar, aleglitazar); inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, 3-

20 (benzo[b]furan-5-il)-2',6'-dihidroxi-4'-metilpropiofenona-2'-O-(6-O-metoxicarbonil)- β -D-glucopiranosido (T-1095 Tanabe Seiyaku), florizina, TS-033 (Taisho), dapagliflozina (BMS), sergiflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis); canagliflozina; inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide

25 deshidrogenasa tipo I (por ejemplo AMG221, INCB13739);

inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo.,
 saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y denagliptina);
 agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-
 1) (por ejemplo, Exenatida (Byetta), NN2211 (Liraglutida,
 5 Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen),
 SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome
 Sciences) y Exendina-4 (PC-DACTM); inhibidores de aldosa
 reductasa (por ejemplo, los descritos en el documento WO
 99/26659); agonistas de RXR (por ejemplo, reglitazar (JTT-
 10 501), 5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-
 tiazolidinadiona (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-
 3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-
 (trifluorometoxi)fenil]metileno]-2,4-tiazolidinadiona (MX-
 6054), DRF2593, farglitazar, ($\pm$)-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-
 15 il)metil]-2-metoxi-N-[(4-
 trifluorometil)fenil]metil]benzamida (KRP-297), ácido 6-[1-
 (5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-
 naftalenil)ciclopropil]-3-piridinacarboxílico (LG100268));
 inhibidores de la oxidación de ácidos grasos (por ejemplo.,
 20 clomoxir, etomoxir; inhibidores de α -glucosidasa: precosa,
 acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, 2,6-dideoxi-2,6-
 imino-7-O- β -D-glucopiranosil-D-glicero-L-gulo-heptitol (MDL-
 25,637), camiglibosa); agonistas beta (por ejemplo, éster
 metílico del ácido [4-[(2R)-2-[[2R)-2-(3-clorofenil)-2-
 25 hidroxietil]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 35135), ácido

2-[4-[(2S)-2-[[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 37344), 4-[(3R)-3-[bis[(2R)-2-hidroxi-2-feniletal]amino]butil]-benzamida (Ro 16-8714), 2-[4-[2-[[(2S)-2-hidroxi-3-fenoxipropil]amino]etoxi]fenoxi]-N-(2-metoxietil)-acetamida (ICI D7114), ácido 5-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-3-benzodioxol-2,2-dicarboxílico, sal disódica (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); inhibidores de fosfodiesterasa, tanto el tipo GMPc como el AMPc (por ejemplo sildenafilo, clorhidrato de 9-((1S,2R)-2-fluoro-1-metilpropil)-2-metoxi-6-(1-piperazinil)purina (L-686398), L-386,398); agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo., masoprocal); análogos de somatostatina (por ejemplo, lanreotida, seglitida, octreotida); antagonistas de glucagón (por ejemplo, BAY 276-9955); agonistas de la señal de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B (por ejemplo., 2-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-1H-indol-3-il]-3,6-dihidroxi-5-[7-(3-metil-2-butenil)-1H-indol-3-il]-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona (L-783281), TER17411, TER17529); inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, GP3034); análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos (por ejemplo, ácido nicotínico, acipimox, N-ciclohexil-2'-O-metil-adenosina (WAG 994)); agentes estimulantes del transporte de glucosa (por ejemplo, ácido 4-cloro- α -[(4-

metilfenil)sulfonil]-bencenoheptanoico (BM-130795));
 inhibidores de la glucosa sintasa quinasa (por ejemplo,
 cloruro de litio, CT98014, CT98023); agonistas del receptor
 de galanina; antagonista del receptor de quemoquina CCR2/5
 5 (por ejemplo, NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer)
 y vicriviroc); agonista del receptor de tiroides (por
 ejemplo, KB-2115 (KaroBio)); activadores de la glucoquinasa
 (por ejemplo, RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), ácido 6-[[3-
 [(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1S)-1-metil-2-
 10 feniletoxi]benzoil]amino]-3-piridinecarboxílico (GKA-50
 AstraZeneca); moduladores de GPR40 (por ejemplo, ácido (S)-4-
 (dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-
 il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico, 6-cloro-2-(4-
 clorobenciltio)-1-(4-(metoximetoxi)fenil)-1H-
 15 benzo[d]imidazol, TAK-875, CNX011 y P1736).

Ejemplos de agentes hipolipidemiantes apropiados y
 agentes anti ateroscleróticos para uso en combinación con
 los compuestos de la presente invención incluyen uno o más
 inhibidores de la secreción de MTP/ApoB (por ejemplo,
 20 dirlopatida, N-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[4-[4-[[[4'-
 (trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]-1-
 piperidinil]butil]-9H-fluoreno-9-carboxamida,
 metanosulfonato, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface
 Logix)); HMG CoA inhibidores de reductasa (por ejemplo.,
 25 atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina,

lovastatina, fluvastatina); inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR alfa y derivados de ácido fíbrico (por ejemplo., fenofibrato, gemfibrozil); inhibidores de ACAT; inhibidores de lipoxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo, tal como se estableció anteriormente); Inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido bilial ileal (por ejemplo, compuestos como se describen en *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999); regulador por incremento de la actividad del receptor de LDL (por ejemplo, (3R)-3-[(13R)-13-hidroxi-10-oxotetradecil]-5,7-dimetoxi-1(3H)-isobenzofuranona (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y (3 α , 4 α , 5 α)-4-(2-propenil)-colestano-3-ol (Eli Lilly); secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, Welchol®, Colestid®, LoCholest y Questran®; y derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid, Lopid® y Tricot); inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol (por ejemplo, torcetrapib y (2R)-3-{[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); ácido nicotínico y derivados del mismo (por ejemplo, niacina, acipimox); inhibidores de PCSK9; agonistas de LXR (por ejemplo, los descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos Publicación N° 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo, tales como derivados de bencimidazol, como se

describe en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se describe en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, como se describe por Sendobry et al., "Attenuation
5 of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease",
10 *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)).

Agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, y rosuvastatina.

Ejemplos de agentes antihipertensores apropiados para
15 uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida,
20 hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, spironolactona), inhibidores de
25 renina (por ejemplo., aliskiren), inhibidores de ACE (por

ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del
 5 receptor de ET (por ejemplo., sitaxsentan, atrsentan y compuestos descritos en la patentes de Estados Unidos N° 5,612,359 y 6,043,265), antagonistas duales de ET/AII (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutral (NEP), inhibidores de
 10 vasopectidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos, agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina), bloqueadores alfa 1 (por ejemplo, prazosina), vasodiladores arteriales (por ejemplo, minoxidil), simpatolíticos (por ejemplo, resperina),
 15 inhibidores de renina (por ejemplo, Aliskiren (Novartis)).

Ejemplos de agentes antiobesidad para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un canabinoide agonista o agonista inverso del receptor 1 (por ejemplo, rimonabant, (4S)-3-(4-clorofenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonil]-4,5-dihidro-N'-metil-4-fenil-1H-pirazol-
 20 1-carboximidamida (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), Surinabant (SR-147778, Sanofi-Aventis), N-[(1S,2S)-3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-
 {[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propanamida (Merck) y los
 25 que se describen en Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther.*

Patents, 14:1435-1452 (2004)); un agonista adrenérgico beta 3
 (por ejemplo, rafabegrón (AJ9677, Takeda/Dainippon), N-[4-[2-
 [[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-
 hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-
 5 bencenosulfonamida (L750355, Merck), o CP331648 (Pfizer) u
 otro agonista beta 3 conocido, como se describe en las
 patentes de Estados Unidos N° 5,541,204, 5,770,615,
 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, con rafabegrón, N-[4-[2-
 [[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-
 10 hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-
 bencenosulfonamida y CP331648 siendo preferidos); un
 inhibidor de lipasa (por ejemplo, orlistat o cetilistat, con
 orlistat siendo preferido); un inhibidor de la recaptación de
 noradrenalina y serotonina (por ejemplo, sibutramina, Abbott
 15 y tesofensina, Neurosearch) siendo preferida la sibutramina;
 un inhibidor de la recaptación de dopamina (por ejemplo,
 buproprión, GSK); o agonista de 5-HT_{2C}, (por ejemplo,
 clorhidrato de lorcaserina (Arena), WAY-163909 [(7bR,10aR)-
 1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-7bH-ciclopenta-
 20 [b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indol], siendo preferido el
 clorhidrato de lorcaserina); agonistas del receptor de 5-HT₆
 (Suven, Biovitrum, Epix), topiramato antiepiléptico (Johnson
 & Johnson) y zonisamida, un agonista del factor neurotrófico
 ciliar (por ejemplo, AXOKINE® (Regeneron); factor
 25 neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, por sus siglas en

inglés), antagonistas de orexina, moduladores del receptor-3 (H3) de histamina, antagonistas del receptor de hormona de concentración de melanina (MCHR) (por ejemplo, GSK-856464 (GlaxoSmithKline), T-0910792 (Amgen)); inhibidores de

5 diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) (por ejemplo, BAY-74-4113 (Bayer), PF-04620110 y LCQ908; inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, N-(4-(4-(4-isopropoxifenoxi)fenil)but-3-in-2-il)acetamida (A-80040, Abbott), (R)-antracen-9-il(3-(morfolina-4-carbonil)-1,4'-

10 bipiperidin-1'-il)metanona (CP-640186, Pfizer)), inhibidores de SCD-1 como se describe por Jiang et al., *Diabetes*, 53 (2004), (abs 653-p); agonistas del receptor de amilina (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 2005/025504); agonistas del receptor de tiroides (por

15 ejemplo, como se expone anteriormente); antagonistas del receptor de secretagogue de hormona del crecimiento (GHSR) (por ejemplo, A-778193 (Abbott), leptina y miméticos de leptina (por ejemplo., OB-3 (Aegis/Albany Medical College), análogos A-100 y A-200 de leptina (Amgen), CBT-001452

20 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium), agonista del receptor de PYY (por ejemplo, AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36)NH₂ (Unigene)), agonistas de NPY-Y4 (7TM Pharma WO 2005/089786(A₂,A₃)-1), antagonistas de NPY-5 (por ejemplo, NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A

25 (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); inhibidores de la

secreción de MTP/apoB (como se expone anteriormente), y/o un agente anorexígeno.

El agente anorexígeno, el cual puede opcionalmente emplearse en combinación con compuestos de la presente
5 invención, incluye dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferida la dexamfetamina.

Otros compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los
10 agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, N-acetil-L-norleucil-L-glutaminil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-D-triptofil-glicinamida, (HP-228);
miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de
15 unión de CRF (por ejemplo, mifepristona (RU-486), urocortina).

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de proteasa VIH, incluyendo, pero sin limitarse a, Reyataz® y Kaletra®.

20 Ejemplos de agentes potenciadores de la memoria apropiados, agentes antideencia o agentes promotores de la cognición para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin quedar limitados a, ARICEPT®, razadina, donepezil, rivastigmina, galantamina,
25 memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina,

deprenilo y fisostigmina.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, AINES, 5 prednisona, paracetamol, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucatisona, betametasona, hidrocortisona, beclometasonea, 10 REMICADE®, ORENCIA®, y ENBREL®.

Las patentes y las solicitudes de patente mencionadas anteriormente se incorporan al presente documento por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se 15 emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Referencia Médica (PDR, por sus siglas en inglés), como en las patentes presentadas anteriormente o como se determinan de otra manera por una 20 persona experimentada en la técnica.

DOSIFICACION Y FORMULACION

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye 25 formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de

liberación sostenida cronometrada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. Se pueden administrar también en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o
5 intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por las personas experimentadas en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero se administrarán generalmente con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración
10 elegida y la práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de
15 administración; la especie, edad, sexo, salud, afección médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o
20 veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco para evitar, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

A modo de pauta, la dosis diaria oral de cada ingrediente activo cuando se usa para los efectos indicados,
25 variará de aproximadamente 0.001 a 1000 mg/kg de peso

corporal, o de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal por día, o de forma alternativa, de aproximadamente 1.0 a 20 mg/kg/día. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la
5 dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces diariamente. En una modalidad, la dosis diaria oral del ingrediente activo varía de 3 a 600 mg, bien administrados una vez al día o en dosis divididas administradas dos veces al día. De forma
10 alternativa, el ingrediente activo se puede administrar en dosis de 10-20 mg dos veces al día o de 40 a 100 mg administrados una vez al día. De forma alternativa, el ingrediente activo se puede administrar en una dosis de 12.5 mg dos veces al día o 75 mg una vez al día. De forma
15 alternativa, el ingrediente activo se puede administrar en dosis de 3, 10, 30, 100, 300 y 600 mg administrados bien una vez al día o dos veces al día.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de portadores
20 intranasales apropiados, o por medio de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente durante todo el régimen de dosificación.

25 Los compuestos se administran típicamente en mezcla con

diluyentes, excipientes, o portadores farmacéuticos (colectivamente referidos para el presente documento como portadores farmacéuticos) apropiadamente seleccionados con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas orales, elixires y jarabes, y consistentes con prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, portador inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral se puede combinar con cualquier portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes apropiados a la mezcla. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, gomo de tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenoglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de

sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de
10 fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar también con polímeros solubles como portadores de fármacos que pueden dirigir a objetivo. Tales polímeros
15 pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una
20 clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales,
25 polidihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros en

bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) apropiadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95% en peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y los portadores pulverizados, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden elaborar como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua de un medicamento durante un periodo de horas. Los comprimidos prensados pueden recubrirse de azúcar o recubrirse de película para enmascarar cualquier sabor no placentero y para proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden recubrirse entéricamente para una disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorante y aromatizante para incrementar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite apropiado, medio salino,

dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles relacionados tales como propilenoglicol o polietilenoglicoles son portadores apropiados para soluciones parenterales. Las soluciones para
5 administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes apropiados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, bien solos o bien combinados,
10 son agentes estabilizantes apropiados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

15 Los portadores farmacéuticamente aceptables se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

Formas de dosificación farmacéutica útiles representativas para administración de los compuestos de esta
20 invención se pueden ilustrar como sigue:

Cápsulas

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura de dos partes convencionales con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150
25 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de

magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o
5 aceite de oliva se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavarán y secarán.

Tabletas

10 Se pueden preparar tabletas por procedimientos convencionales de modo que la dosis unitaria sea 100 mg de ingrediente activo, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa. Se
15 pueden aplicar revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Dispersión

Se puede preparar una dispersión secada por pulverización para administración oral por métodos conocidos
20 por las personas experimentadas en la técnica.

Inyectables

Se puede preparar una composición parenteral apropiada para administración por inyección agitando 1.5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y
25 agua. La solución se hará isotónica con cloruro de sodio y

se esterilizará.

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 ml contengan 100 mg de
5 ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetil
celulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de
solución de sorbitol, farmacopea de los Estados Unidos y
0.025 ml de vainillina.

Cuando se administren dos o más de los segundos agentes
10 terapéuticos anteriores con el compuesto de los ejemplos, en
general la cantidad de cada componente en una dosis diaria
típica y forma farmacéutica típica se puede reducir con
respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra
solo, a la vista del efecto aditivo o sinérgico de los
15 agentes terapéuticos cuando se administran combinados.

Particularmente cuando se proporciona como una unidad de
dosificación, existe la posibilidad de una interacción
química entre los ingredientes activos combinados. Por esta
razón, cuando el compuesto de los ejemplos y un segundo
20 agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación
única y se formulan de tal forma que aunque los ingredientes
activos se combinan en una unidad de dosificación única, el
contacto físico entre los ingredientes activos está
minimizado (es decir, reducido). Por ejemplo, un ingrediente
25 activo puede estar recubierto entéricamente. Recubriendo

entéricamente uno de los ingredientes activos, no sólo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de tal forma que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que se libera más en los intestinos. Uno de los ingredientes activos se puede recubrir también con un material que afecte a una liberación controlada a través del tracto gastrointestinal y además sirva para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse entéricamente adicionalmente de tal forma que la liberación de este componente tiene lugar sólo en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que el único componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente está recubierto también con un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un grado de viscosidad bajo u otros materiales apropiados tal como se conoce en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas así como otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la

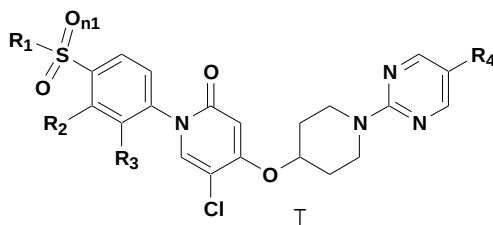
presente invención, si se administran en una forma de dosificación individual o si se administran en formas separadas pero al mismo tiempo mediante la misma manera, serán fácilmente patentes para las personas experimentadas en la técnica, una vez provistos de la presente descripción.

Además, ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden ser de utilidad como metabolitos de otros compuestos. Por tanto, en una modalidad, los compuestos pueden ser de utilidad bien como un compuesto sustancialmente puro, que se puede incorporar entonces en una composición farmacéutica, o puede ser útil como metabolito que se genere después de la administración del profármaco del compuesto. En una modalidad, un compuesto puede ser de utilidad como un metabolito que es útil para tratar trastornos como los descritos en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



o enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, caracterizados porque:

n_1 es 0 ó 1;

10

R_1 es alquilo (C_1 - C_{10});

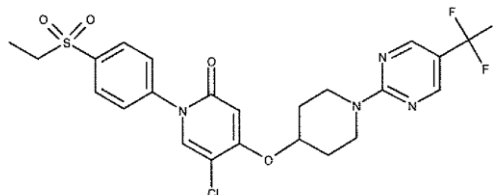
R_2 es hidrógeno o halo;

R_3 es hidrógeno o halo; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1 - C_3);

con la condición de que el compuesto no sea:

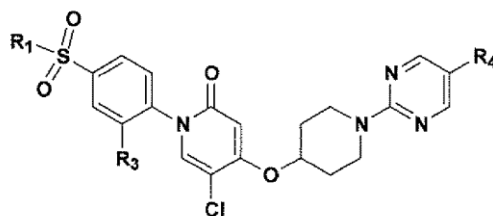
15



2. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto es un compuesto de fórmula Ia

20

Ia



Ia.

25

3. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 es alquilo (C_1-C_7).

5 4. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque:

n_1 es 1;

R_1 es alquilo (C_1-C_5);

10 R_2 es hidrógeno o halo;

R_3 es hidrógeno o halo; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

15 5. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque:

n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o halo;

R_3 es hidrógeno o halo; y

20 R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

6. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque:

n_1 es 1;

25 R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o halo;

R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

7. El compuesto, enantiómero, diastereómero,
5 tautómero o sal del mismo, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizados porque:

n_1 es 1;

R_1 es metilo o etilo;

R_2 es hidrógeno o F;

10 R_3 es hidrógeno o F; y

R_4 es halo o haloalquilo (C_1-C_3).

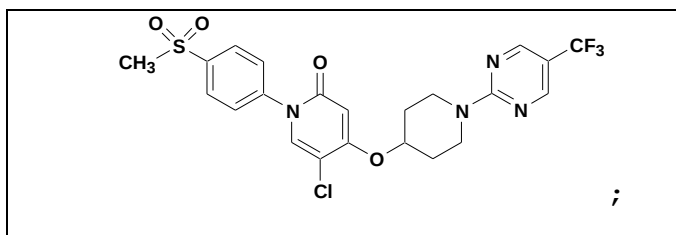
8. El compuesto, enantiómero, diastereómero,
tautómero o sal del mismo, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto se
15 selecciona de uno de los Ejemplos.

9. El compuesto, enantiómero, diastereómero,
tautómero o sal del mismo, de conformidad con la
reivindicación 8, caracterizados porque el compuesto se
selecciona del grupo que consiste de:

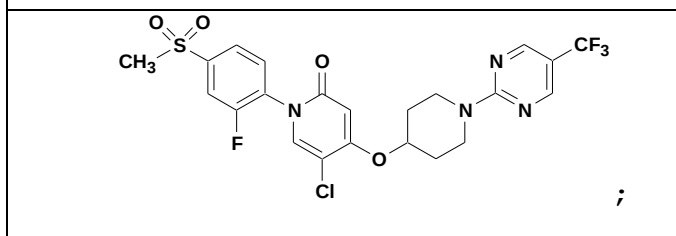
20

25

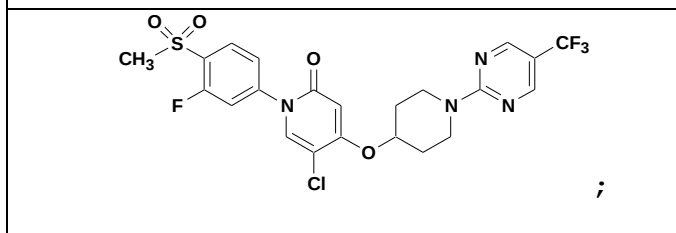
5



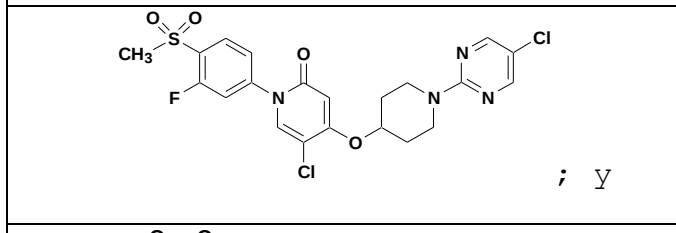
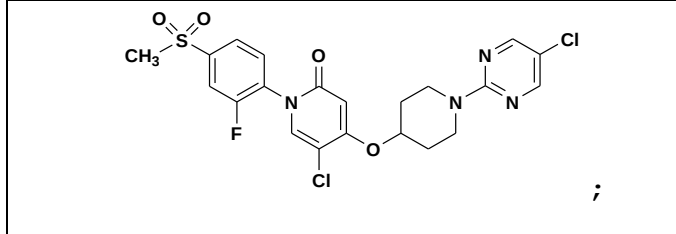
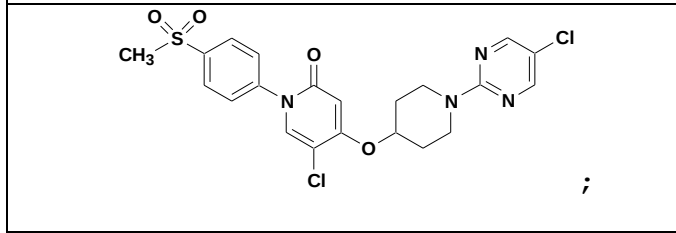
10



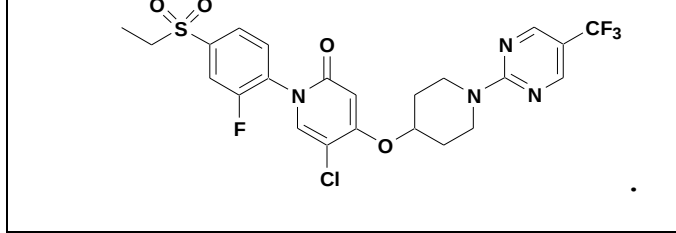
15



20



25



10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un enantiómero, un diastereómero o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros
10 agentes terapéuticamente activos.

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y una cantidad terapéuticamente eficaz
15 de un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

13. La composición farmacéutica de conformidad con reivindicación 12, caracterizada porque el inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) es saxagliptina.

14. Un método para modular la actividad del receptor
20 acoplado a proteína G GPR119, caracterizado porque comprende administrar a un paciente mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo y, opcionalmente, un agente terapéutico

adicional.

15. Un método para prevenir, inhibir o tratar la
progresión o la aparición de enfermedades o trastornos
asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G
5 GPR119, que comprende administrar a un paciente mamífero con
necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una
cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un
enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo y, opcionalmente, un agente terapéutico
adicional, caracterizado porque:

(a) las enfermedades o trastornos se seleccionan del
grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia, intolerancia a
la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia,
15 retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada,
aterosclerosis y sus secuelas, disfunción cardíaca, isquemia
de miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión,
obesidad, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia,
hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de
20 HDL, altos niveles de LDL, isquemia no cardíaca, restenosis
vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa,
trastornos lipídicos, demencia y deterioro cognitivo,
enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y
glaucoma; y

25 (b) el agente terapéutico adicional se selecciona del

grupo que consiste en agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopatía, agentes antineuropatía, agentes antinefropatía, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirrestenosis, agentes antipancréaticos, agentes hipolipidemiantes, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca y tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos novedosos de fórmula I de estructura (I) o un enantiómero, un diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que n_1 , R_1 ,
5 R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en el presente documento, que son moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119. Los moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119 son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades que requieren tratamiento terapéutico de
10 modulación del receptor acoplado a proteína G GPR119. Así, la descripción también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos novedosos y a métodos para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 usando cualquiera de
15 estos compuestos novedosos o una composición que comprende cualquiera de tales compuestos novedosos.

FIG. 1

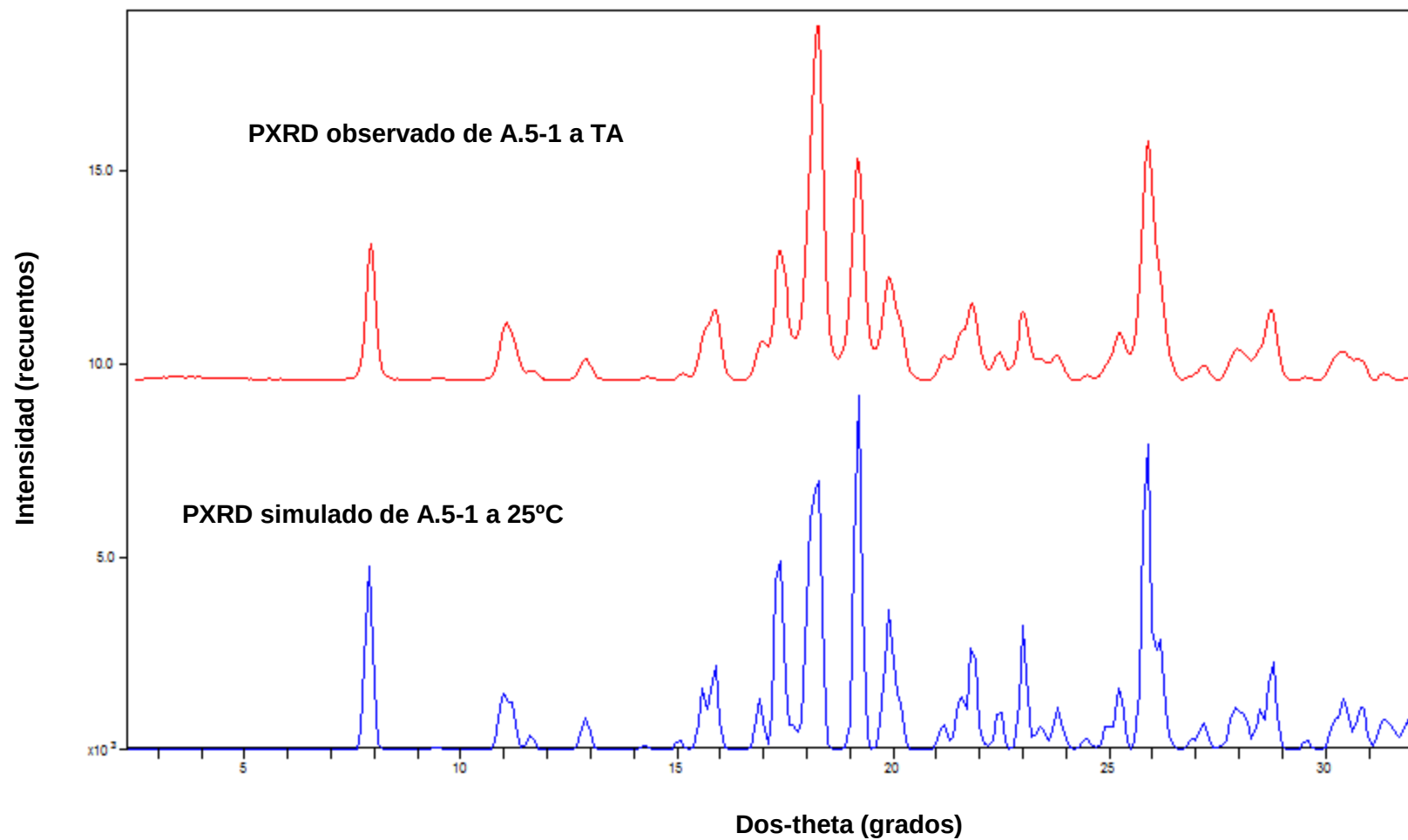


FIG. 2

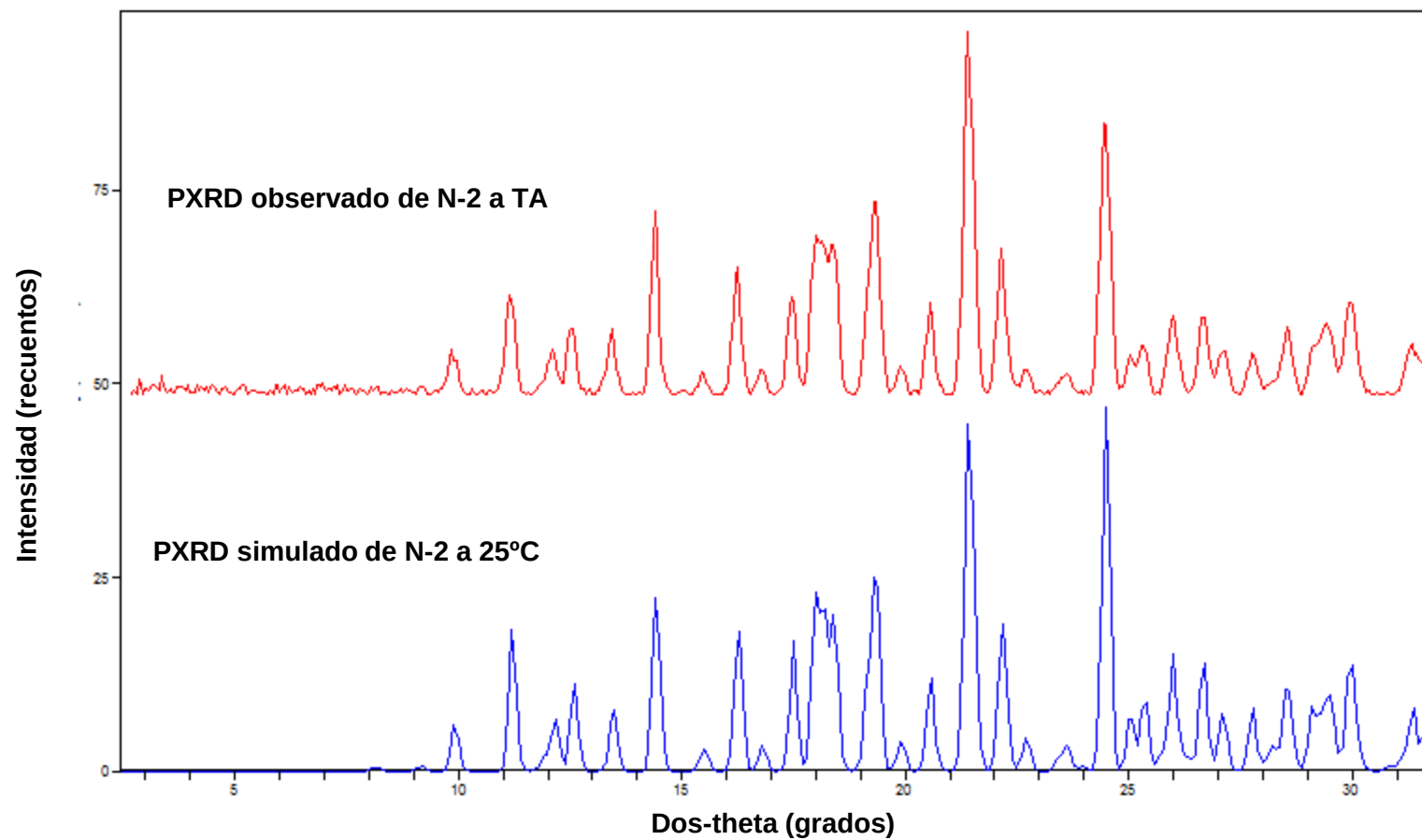


FIG. 3

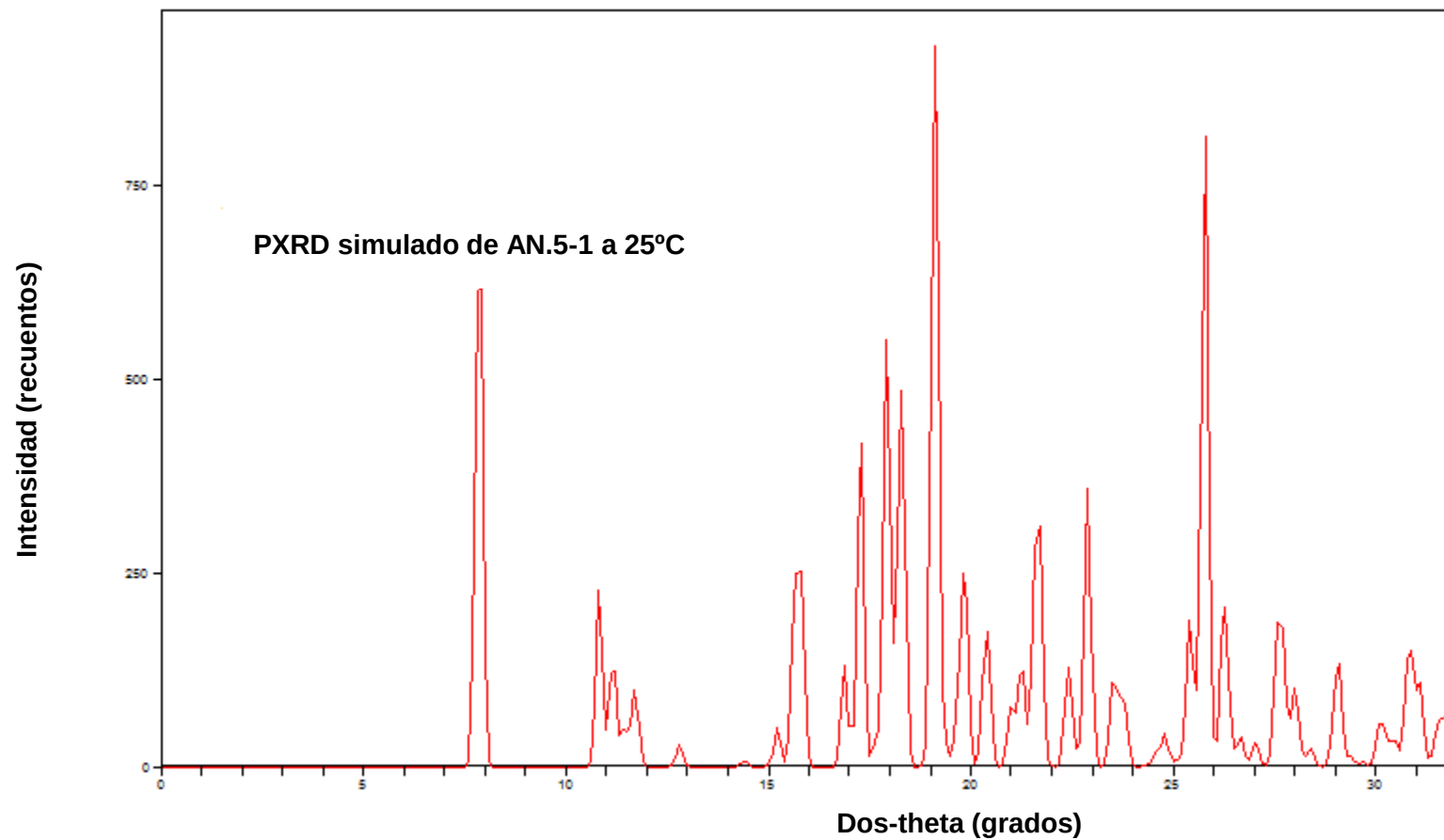


FIG. 4

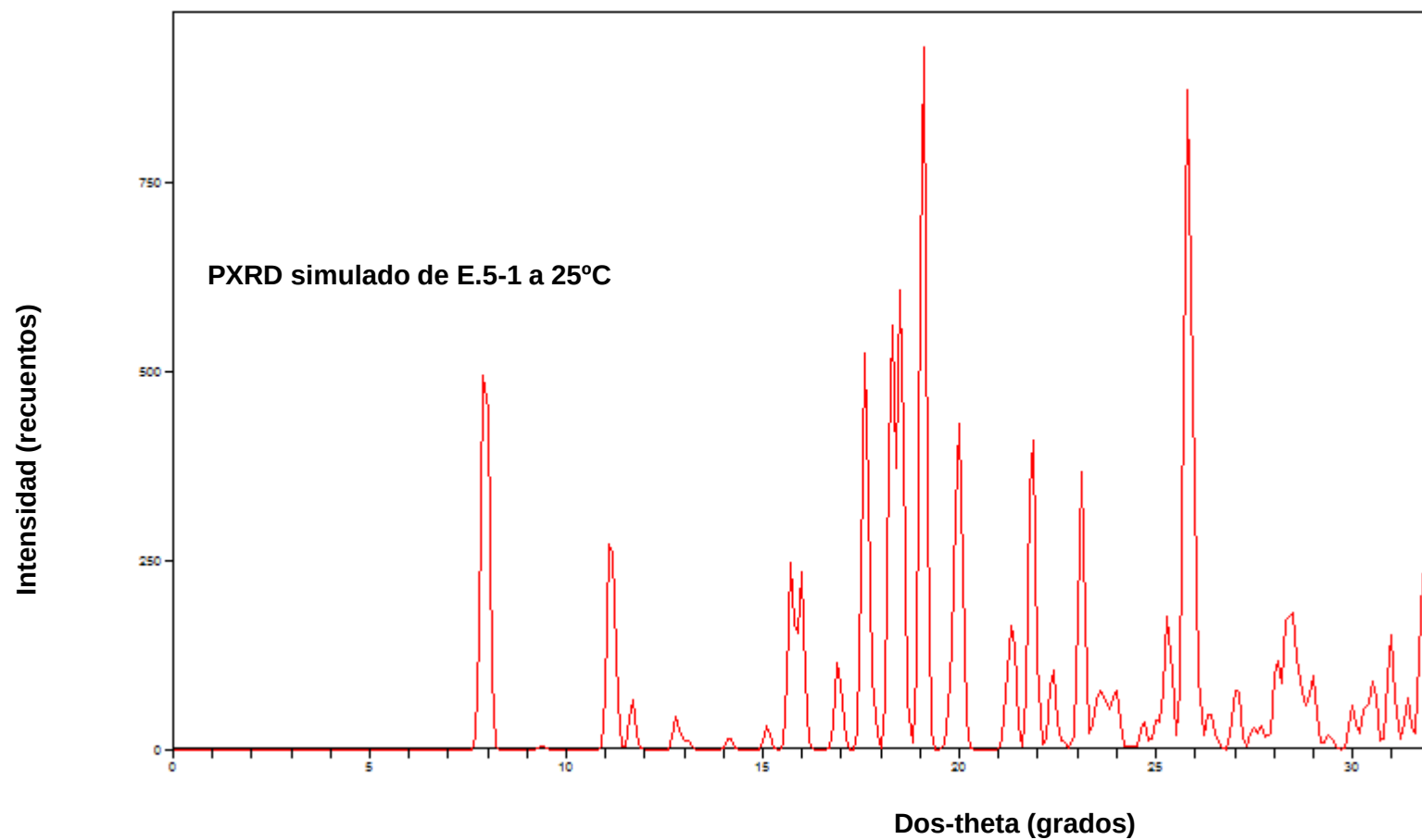


FIG. 5

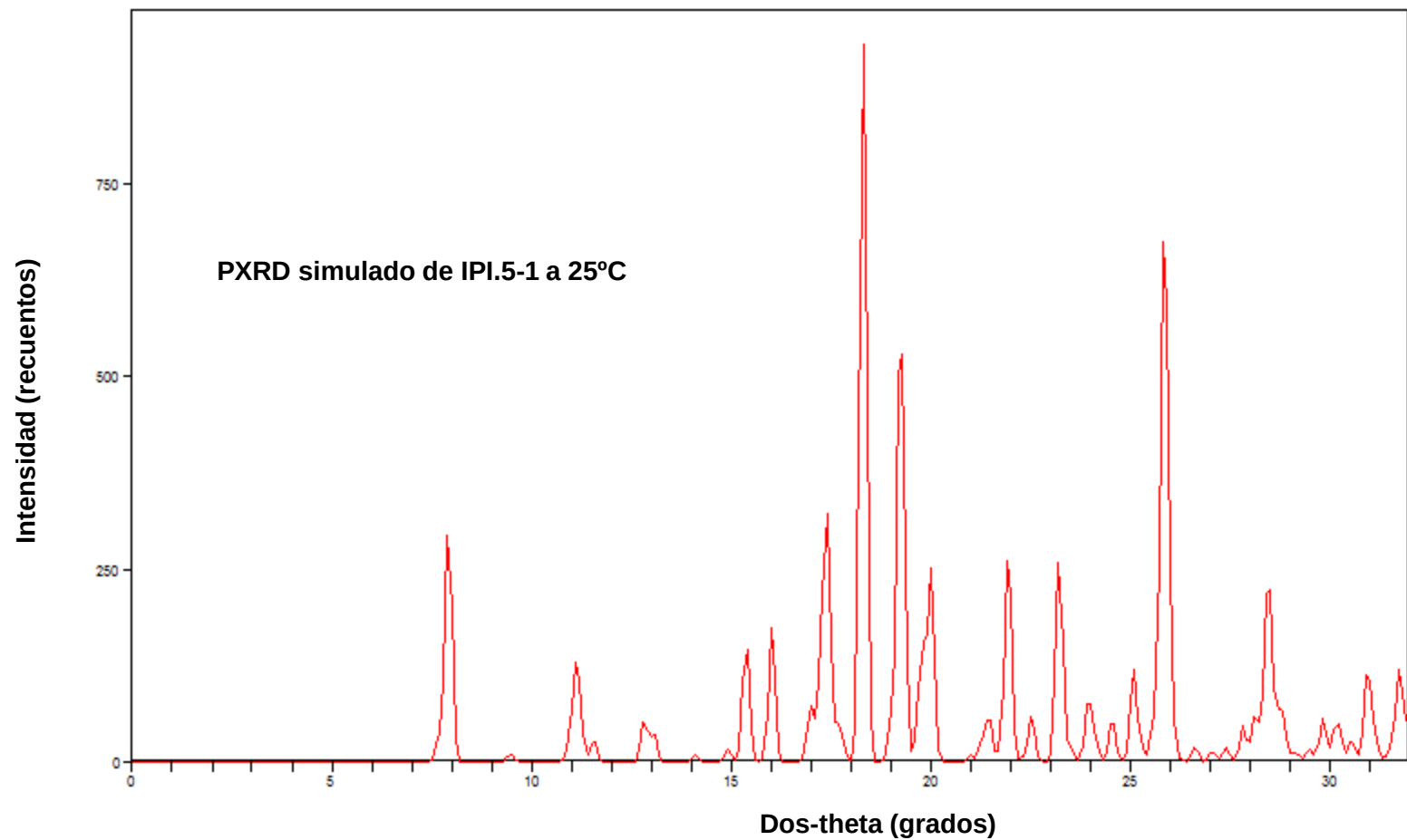


FIG. 6

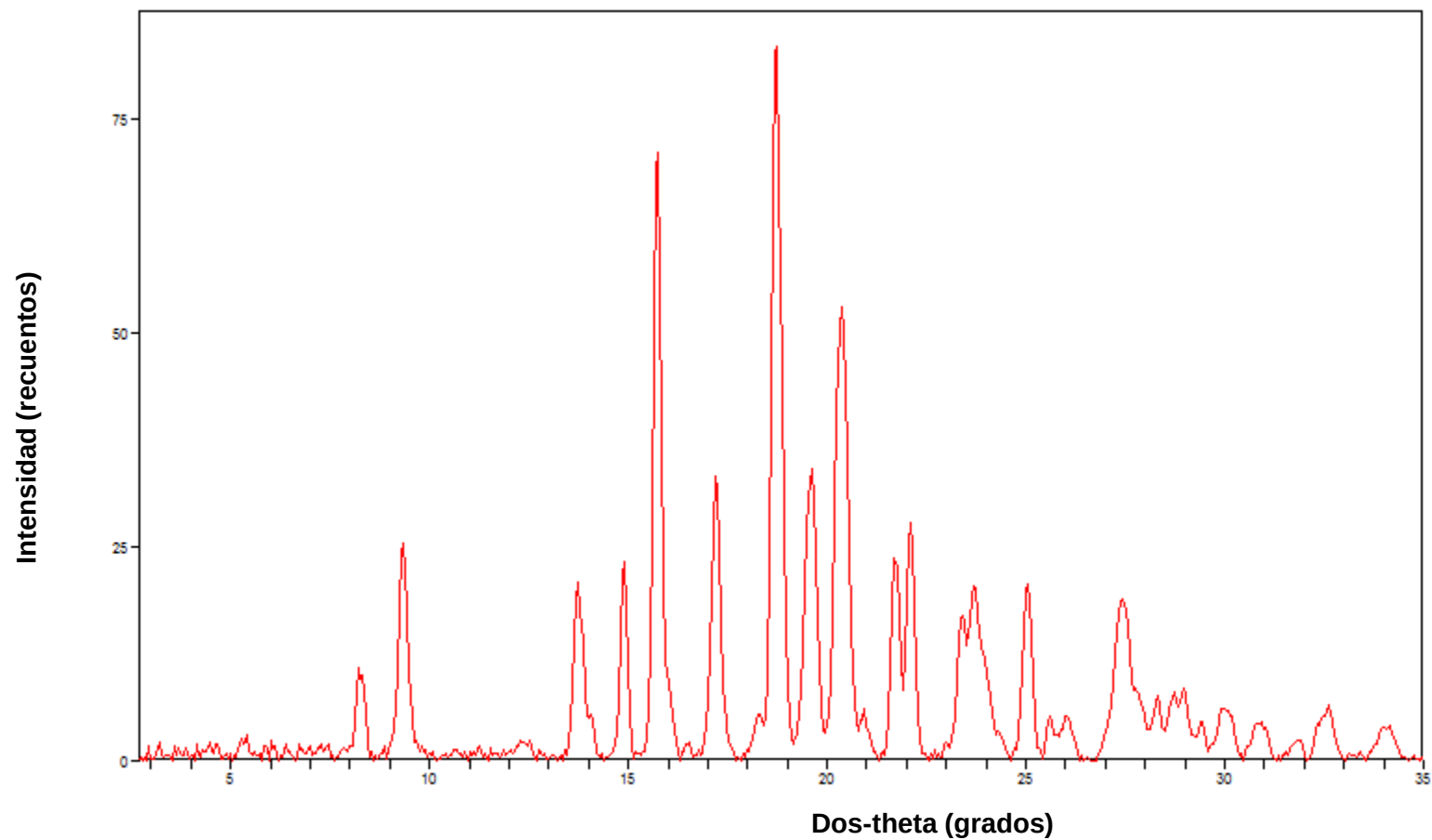


FIG. 7

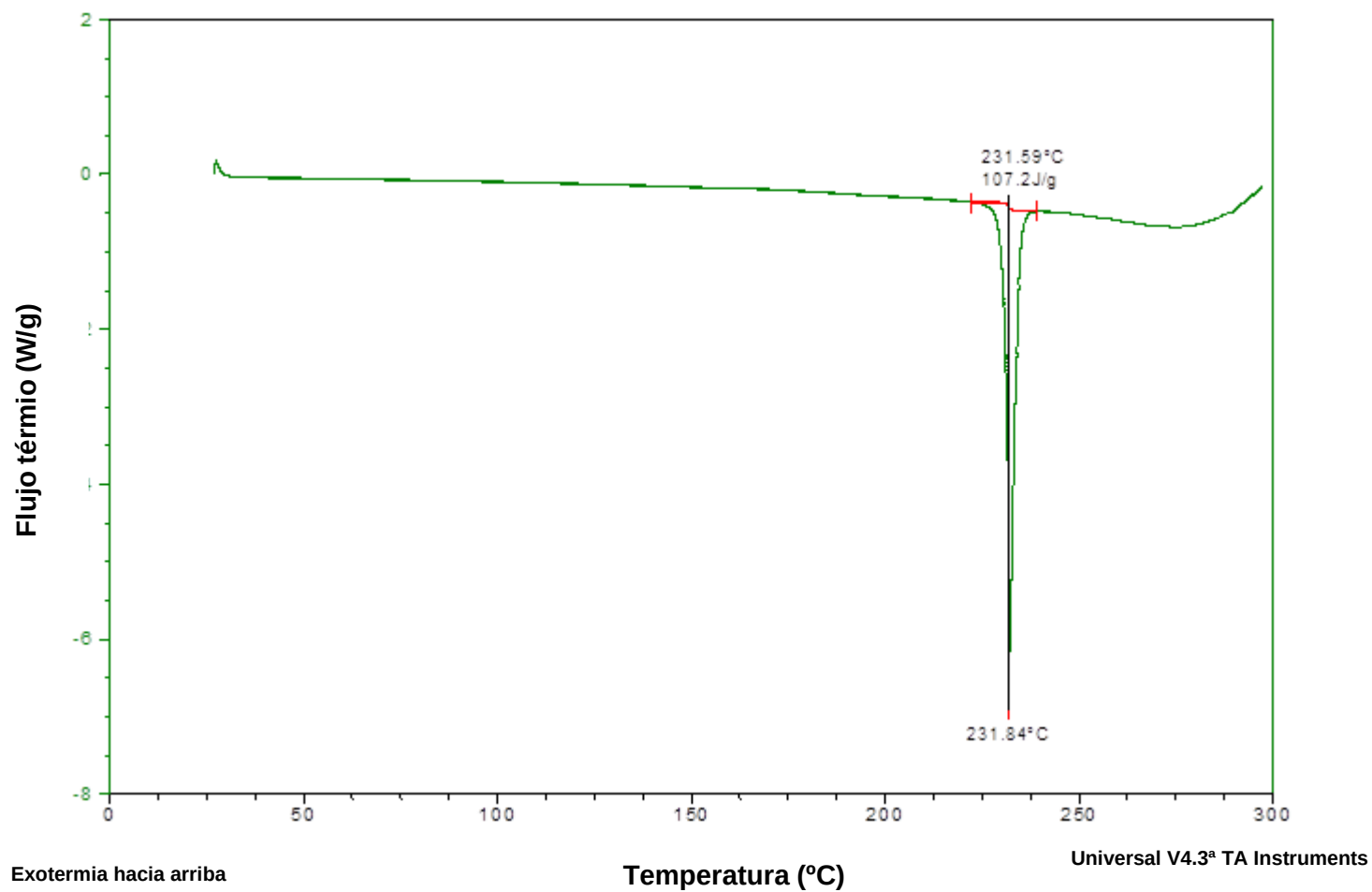


FIG. 8

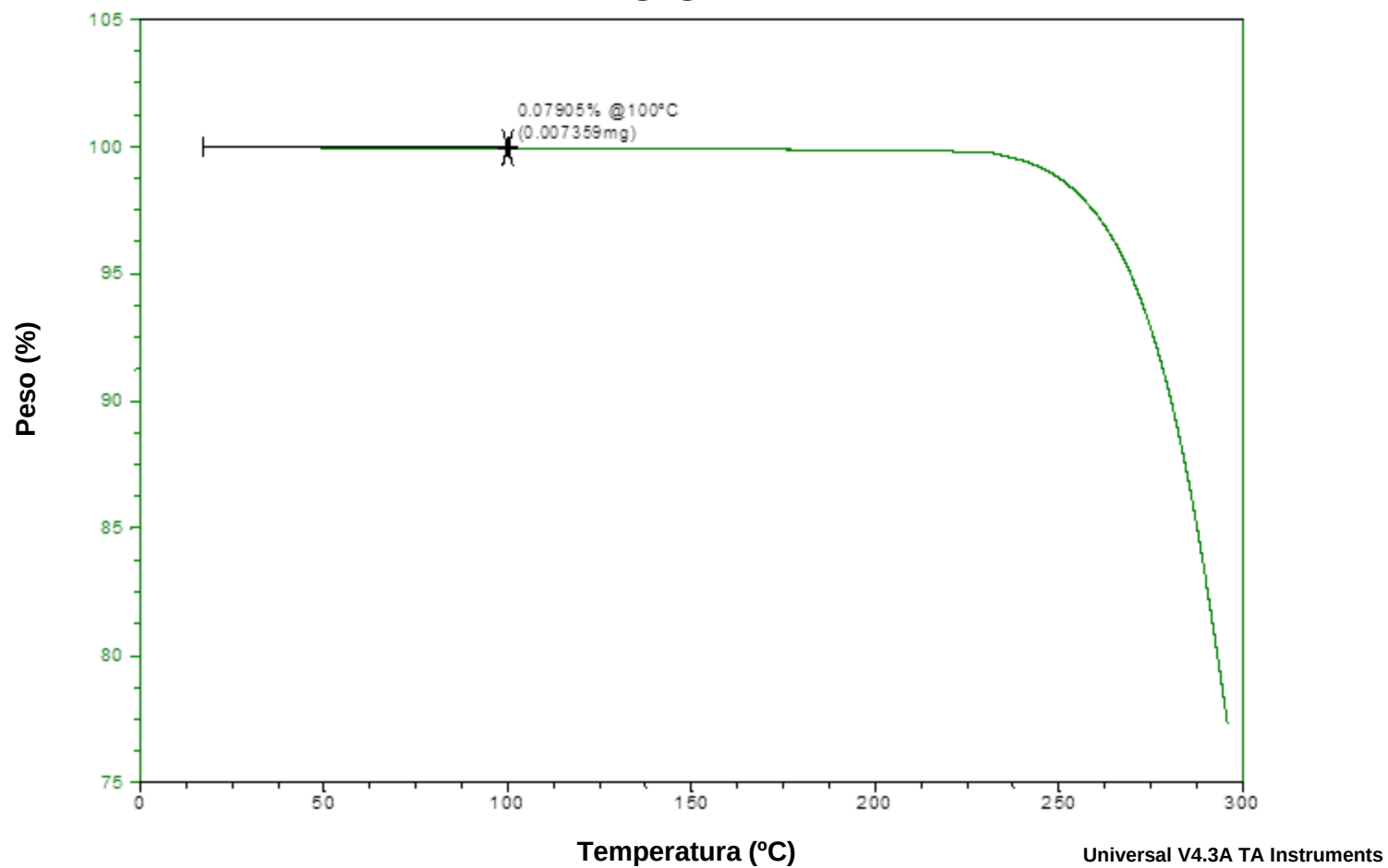


FIG. 9

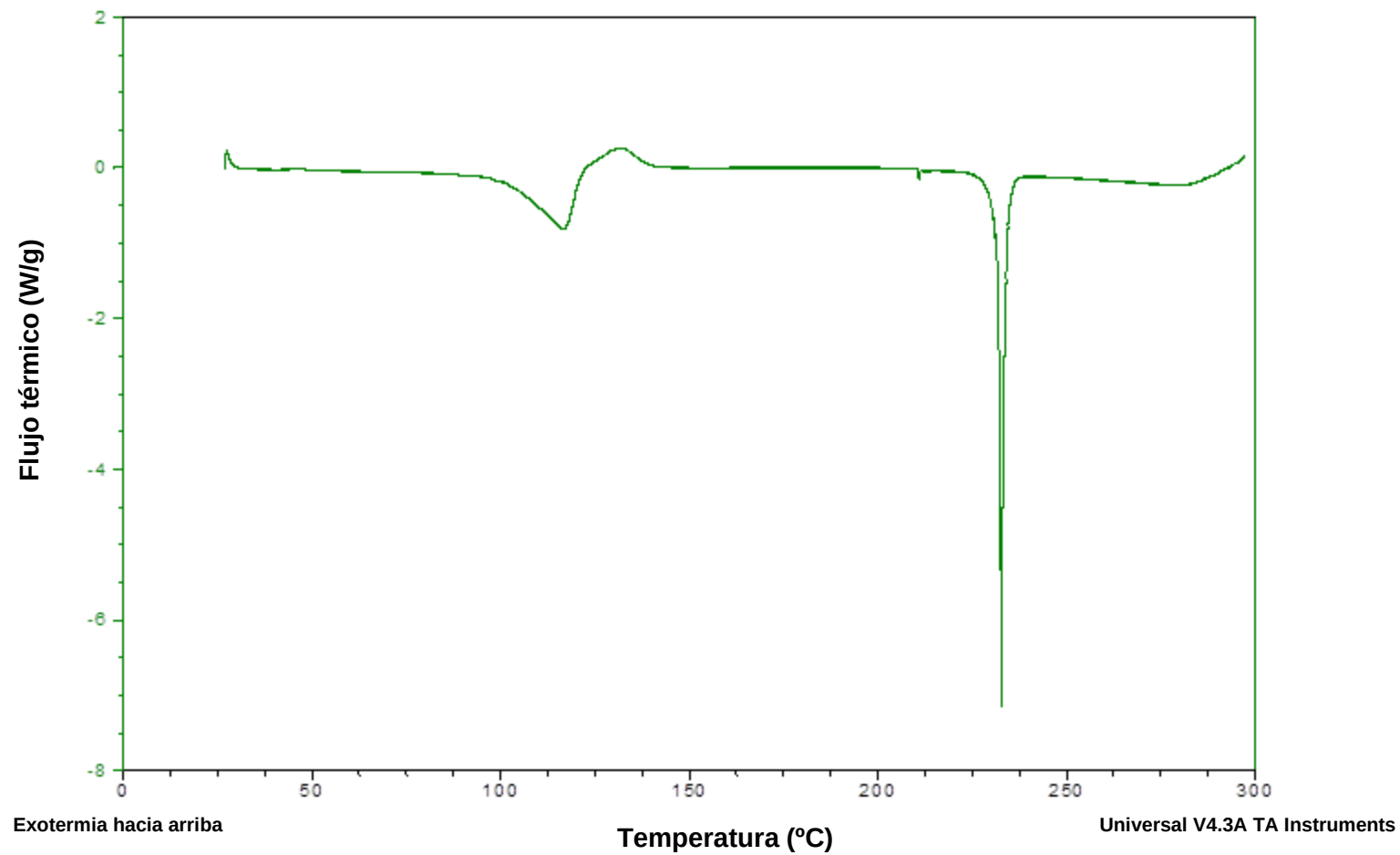
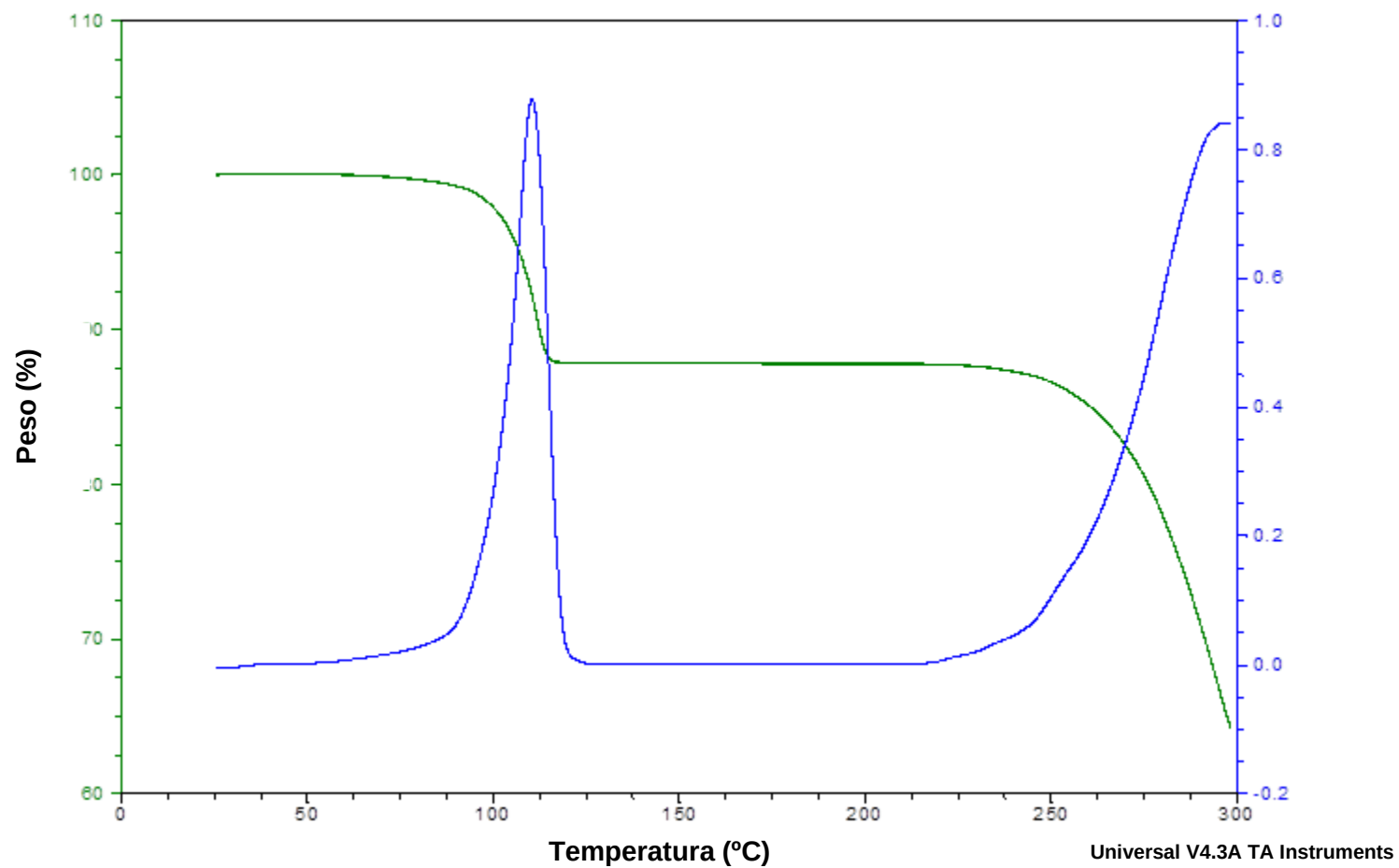


FIG. 10



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from WACKER, Dean A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 01 February 2011 (01.02.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from O'CONNOR, Stephen P. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 31 January 2011 (31.01.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from HONG, Zhenqiu to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 February 2011 (14.02.2011)

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción al español de legalizaciones en poder conferido por E.I. du Pont de Nemours and Company

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. Ha sido firmado por Patricia Panariello
3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. Lleva el sello de Patricia Panariello, Notario Público, Delaware

Certificado

5. En Dover, Delaware
6. El séptimo día de marzo 2008 A.D.
7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. N° 0345347
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Jaime A. Garavito B.
 JAIME A. GARAVITO B.
 TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
 Res. 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder

[Firmado] Miriam A. Mecoxnahey



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado junio

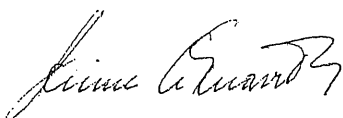
Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
 2
 TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
 RES. 034 DE ENERO 11 DE 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

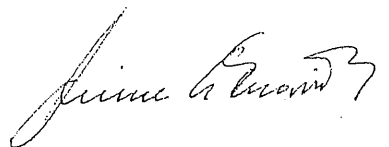
[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Según Resolución N° 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Patricia Panariello

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of March, A.D. 2008

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

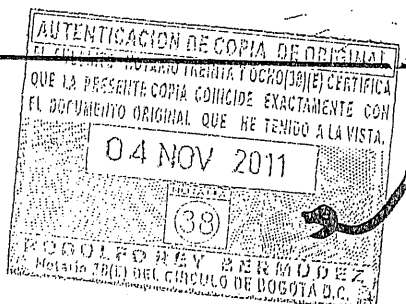
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in *Wilmington, DE USA*

On the *26* day of *February* of 2008

Signature of the person issuing the Power

Mariano A. Macanahay
COPIA DE ORIGINAL
EL DOCUMENTO FIRMADO (FIRMADO Y OCHO) CERTIFICA
QUE EL FIRMADO COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
04 NOV 2011
(38)
MARIANO A. MACANAHAY
ABOGADO (P) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ O.C.

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciliada en

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los días del mes de de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 22th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**

of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805

set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary – Patent Board

of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in

1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

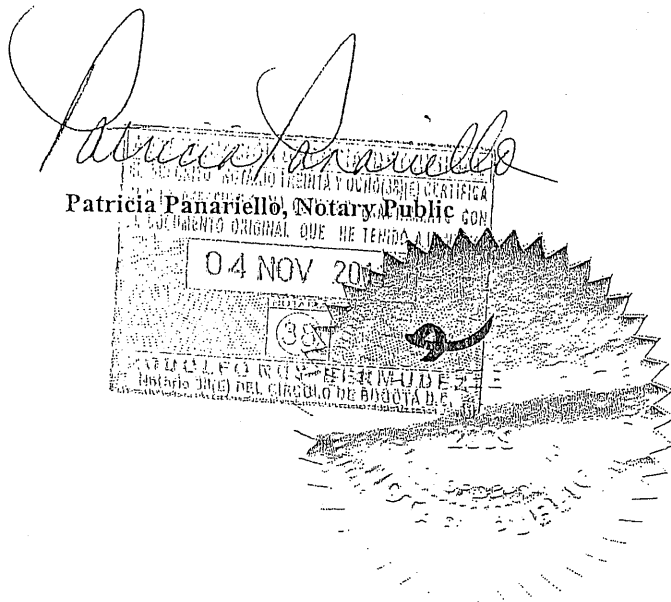
- 1 Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
- 4 Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



El Notario Público



(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/031320

(22) International Filing Date:

6 April 2011 (06.04.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

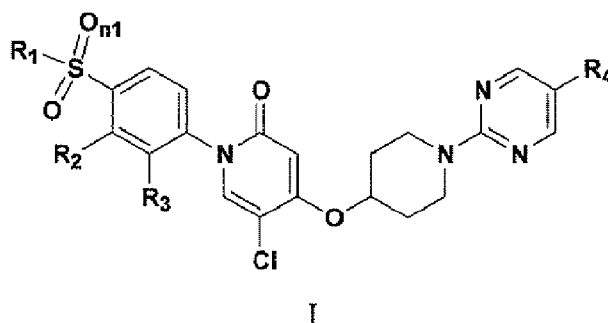
61/321,946 8 April 2010 (08.04.2010) US

(71) **Applicant** (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).(72) **Inventors; and**(75) **Inventors/Applicants** (for US only): **WACKER, Dean, A.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **O'CONNOR, Stephen, P.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). **HONG, Zhenqiu** [CN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US).(74) **Agents:** **BOGIE, Terence J.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** PYRIMIDINYLPIPERIDINYL OXYPYRIDINONE ANALOGUES AS GPR119 MODULATORS

(57) **Abstract:** Novel compounds of structure Formula (I) or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n_1 , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are defined herein, are provided which are GPR119 G protein-coupled receptor modulators. GPR119 G protein-coupled receptor modulators are useful in treating, preventing, or slowing the progression of diseases requiring GPR119 G protein-coupled receptor modulator therapy. Thus, the disclosure also concerns compositions comprising these novel compounds and methods of treating diseases or conditions related to the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor by using any of these novel compounds or a composition comprising any of such novel compounds.



PYRIMIDINYLPYPERIDINYOXYPYRIDINONE ANALOGUES AS GPR119
MODULATORS

CROSS REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

5 **[0001]** This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial
 Number 61/321,946, filed on April 8, 2010, which is hereby incorporated by reference
 in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention provides novel pyridone compounds and analogues, which are modulators of the GPR119 G protein-coupled receptor, compositions containing them, and methods of using them, for example, for the prevention and/or treatment of diseases or disorders associated with the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor, *e.g.*, diabetes and obesity.

-15- BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Diabetes mellitus is a serious disease afflicting over 100 million people worldwide. In the United States, there are more than 12 million diabetics, with 600,000 new cases diagnosed each year. Diabetes mellitus is a diagnostic term for a group of disorders characterized by abnormal glucose homeostasis resulting in elevated blood sugar. There are many types of diabetes, but the two most common are Type 1 (also referred to as insulin-dependent diabetes mellitus or IDDM) and Type 2 (also referred to as non-insulin-dependent diabetes mellitus or NIDDM).

[0004] The etiology of the different types of diabetes is not the same; however, everyone with diabetes has two things in common: overproduction of glucose by the liver and little or no ability to move glucose out of the blood into the cells where it becomes the body's primary fuel.

[0005] People who do not have diabetes rely on insulin, a hormone made in the pancreas, to move glucose from the blood into the cells of the body. However, people who have diabetes either do not produce insulin or cannot efficiently use the insulin they produce; therefore, they cannot move glucose efficiently into their cells. Glucose accumulates in the blood creating a condition called hyperglycemia, and over time, can cause serious health problems.

[0006] Diabetes is a syndrome with interrelated metabolic, vascular, and neuropathic components. The metabolic syndrome, generally characterized by hyperglycemia, comprises alterations in carbohydrate, fat and protein metabolism caused by absent or markedly reduced insulin secretion and/or ineffective insulin
5 action. The vascular syndrome consists of abnormalities in the blood vessels leading to cardiovascular, retinal and renal complications. Abnormalities in the peripheral and autonomic nervous systems are also part of the diabetic syndrome.

[0007] Diabetes has also been implicated in the development of kidney disease, eye diseases and nervous-system problems. Kidney disease, also called nephropathy,
10 occurs when the kidney's "filter mechanism" is damaged and protein leaks into urine in excessive amounts and eventually the kidney fails. Diabetes is also a leading cause of damage to the retina at the back of the eye and increases risk of cataracts and glaucoma. Finally, diabetes is associated with nerve damage, especially in the legs and feet, which interferes with the ability to sense pain and contributes to serious
15 infections. Taken together, diabetes complications are one of the nation's leading causes of death.

[0008] Many people with NIDDM have sedentary lifestyles and are obese; they weigh approximately 20% more than the recommended weight for their height and build. Furthermore, obesity is characterized by hyperinsulinemia and insulin
20 resistance, a feature shared with NIDDM, hypertension and atherosclerosis.

[0009] Obesity, which is the result of an imbalance between caloric intake and energy expenditure, is highly correlated with insulin resistance and diabetes in experimental animals and human. However, the molecular mechanisms that are involved in obesity-diabetes syndromes are not clear. During early development of
25 obesity, increased insulin secretion balances insulin resistance and protects patients from hyperglycemia (Le Stunff et al., *Diabetes*, 43:696-702 (1989)). However, over time, β -cell function deteriorates and non-insulin-dependent diabetes develops in about 20% of the obese population (Pederson, P., *Diab. Metab. Rev.*, 5:505-509 (1989)) and (Brancati, F.L. et al., *Arch. Intern. Med.*, 159:957-963 (1999)). Given its
30 high prevalence in modern societies, obesity has thus become the leading risk factor for NIDDM (Hill, J.O. et al., *Science*, 280:1371-1374 (1998)). However, the factors which predispose a fraction of patients to alteration of insulin secretion in response to

fat accumulation remain unknown. The most common diseases with obesity are cardiovascular disease (particularly hypertension), diabetes (obesity aggravates the development of diabetes), gall bladder disease (particularly cancer) and diseases of reproduction. Research has shown that even a modest reduction in body weight can
5 correspond to a significant reduction in the risk of developing coronary heart disease.

[0010] Obesity considerably increases the risk of developing cardiovascular diseases as well. Coronary insufficiency, atheromatous disease, and cardiac insufficiency are at the forefront of the cardiovascular complication induced by obesity. It is estimated that if the entire population had an ideal weight, the risk of
10 coronary insufficiency would decrease by 25% and the risk of cardiac insufficiency and of cerebral vascular accidents by 35%. The incidence of coronary diseases is doubled in subjects less than 50 years of age who are 30% overweight. The diabetes patient faces a 30% reduced lifespan. After age 45, people with diabetes are about three times more likely than people without diabetes to have significant heart disease
15 and up to five times more likely to have a stroke. These findings emphasize the inter-relations between risks factors for NIDDM, obesity and coronary heart disease as well as the potential value of an integrated approach involving the treatment of both obesity and diabetes (Perry, I.J. et al., *BMJ*, 310:560-564 (1995)).

[0011] Type 2 diabetes results from the progressive loss of pancreatic β -cell
20 function in the presence of insulin resistance, leading to an overall reduction in insulin output (Prentki, M. et al., "Islet failure in type 2 diabetes", *J. Clin. Invest.*, 116:1802-1812 (2006)). β -cells are the cell type that store and release insulin in response to an elevation in plasma glucose or in response to hormonal signals from the gut following the ingestion of food. Evidence suggests that in type 2 diabetics the rate of β -cell cell
25 death (apoptosis) exceeds that of new β -cell development, yielding an overall loss in β -cell number (Butler, A.E. et al., " β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", *Diabetes*, 52:102-110 (2003)). β -cell apoptosis may arise from persistent elevations in plasma glucose levels (glucotoxicity) and/or plasma lipid levels (lipotoxicity).

30 [0012] G-protein coupled receptors (GPCRs) expressed on β -cells are known to modulate the release of insulin in response to changes in plasma glucose levels (Ahren, B., "Autonomic regulation of islet hormone secretion - Implications for health

and disease”, *Diabetologia*, 43:393-410 (2003)). Those GPCRs specifically coupled to the elevation of cAMP via the G_s alpha subunit of G-protein, have been shown to enhance glucose-stimulated insulin release from β -cells. Cyclic AMP-stimulating GPCRs on β -cells include the GLP-1, GIP, β 2-adrenergic receptors and GPR119.

- 5 Increasing cAMP concentration in β -cells is known to lead to the activation of PKA which is thought to prevent the opening of potassium channels on the surface of the β -cell. The reduction in K⁺ efflux depolarizes the β -cell leading to an influx of Ca⁺⁺ which promotes the release of insulin.

[0013] GPR119 (*e.g.*, human GPR119, GENBANK® Accession No. AAP72125
10 and alleles thereof; *e.g.*, mouse GPR119, GENBANK® Accession No. AY288423 and alleles thereof) is a GPCR located at chromosome position Xp26.1 (Fredricksson, R. et al., “Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives”, *FEBS Lett.*, 554:381-388 (2003)). The receptor is coupled to G_s, and when stimulated, produces an elevation in cAMP in a variety of
15 cell types including β -cell-derived insulinomas (Soga, T. et al., “Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor”, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005), PCT Publication Nos. WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121 and WO 06/083491, and EP 1338651). The receptor has
20 been shown to be localized to the β -cells of the pancreas in a number of species as well as in specific cell types of the gastrointestinal tract. Activation of GPR119, with agonist ligands such as lysophosphatidylcholine, produce a glucose dependent increase in insulin secretion from primary mouse islets and various insulinoma cell lines such as NIT-1 and HIT-T15 (Soga, T. et al., “Lysophosphatidylcholine enhances
25 glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor”, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326:744-751 (2005); Chu, Z.L. et al., “A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release”, *Endocrinology*, doi:10.1210/en.2006-1608 (2007)).

[0014] When activators of GPR119 are administered to either normal mice or
30 mice that are prone to diabetes due to genetic mutation, prior to an oral glucose tolerance test, improvements in glucose tolerance are observed. A short-lived increase in plasma glucagon-like peptide-1 and plasma insulin levels are also observed in these

treated animals (Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology*, doi:10.1210/en.2006-1608 (2007)). In addition to effects on plasma glucose levels, GPR119 activators have also been demonstrated to produce reductions in acute food intake and to reduce body weight in rats following chronic administration (Overton, H.A. et al., "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", *Cell Metabolism*, 3:167-175 (2006), and PCT Publication Nos. WO 05/007647 and WO 05/007658).

[0015] Accordingly, compounds that activate GPR119 could demonstrate a wide range of utilities in treating inflammatory, allergic, autoimmune, metabolic, cancer and/or cardiovascular diseases. PCT Publication Nos. WO 2008/137435 A1, WO 2008/137436 A1, WO 2009/012277 A1, WO 2009/012275 A1 (incorporated herein by reference and assigned to present applicant) and WO 2010/009183 A1, disclose compounds that activate GPR119. The references also disclose various processes to prepare these compounds.

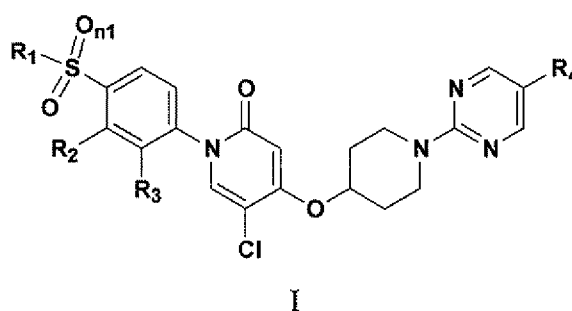
[0016] It is desirable to find new compounds with improved pharmacological characteristics compared with known GPR119 activators. For example, it is desirable to find new compounds with improved GPR119 activity and selectivity for GPR119 versus other G protein-coupled receptors (*i.e.*, 5HT2A receptor). It is also desirable to find compounds with advantageous and improved characteristics in one or more of the following categories:

- (a) pharmaceutical properties (*i.e.*, solubility, permeability, amenability to sustained release formulations);
- (b) dosage requirements (*e.g.*, lower dosages and/or once-daily dosing);
- (c) factors which decrease blood concentration peak-to-trough characteristics (*i.e.*, clearance and/or volume of distribution);
- (d) factors that increase the concentration of active drug at the receptor (*i.e.*, protein binding, volume of distribution);
- (e) factors that decrease the liability for clinical drug-drug interactions (cytochrome P450 enzyme inhibition or induction, such as CYP 2D6 inhibition, see Dresser, G.K. et al., *Clin. Pharmacokinet.*, 38:41-57 (2000), which is hereby incorporated by reference); and

- (f) factors that decrease the potential for adverse side-effects (*e.g.*, pharmacological selectivity beyond G protein-coupled receptors, potential chemical or metabolic reactivity, limited CNS penetration, ion-channel selectivity). It is especially desirable to find compounds having a desirable combination of the aforementioned pharmacological characteristics.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0017] In accordance with the present invention, compounds are provided that have the general structure of Formula I:



or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are defined below.

- [0018] Compounds of the present invention modulate the activity of G protein-coupled receptors. Preferably, compounds of the present invention modulate the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor ("GPR119"). Consequently, the compounds of the present invention may be used in the treatment of multiple diseases or disorders associated with GPR119, such as diabetes and related conditions, microvascular complications associated with diabetes, the macrovascular complications associated with diabetes, cardiovascular diseases, Metabolic Syndrome and its component conditions, obesity and other maladies. Examples of diseases or disorders associated with the modulation of the GPR119 G protein-coupled receptor that can be prevented, modulated, or treated according to the present invention include, but are not limited to, diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis and its sequelae, abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL,

high LDL, non-cardiac ischemia, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy and glaucoma.

5 **[0019]** In addition, the present invention relates to a formulated product wherein the selected formulation is made by using a compound of Formula I as the only active ingredient or by combining (a) a compound of Formula I (using any of the compound embodiments listed herein) and (b) an additional active ingredient, for example, dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor (for example a member selected from saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin and alogliptin).

10 **[0020]** In addition, the present invention relates to a formulated product wherein the selected formulation is made by using a compound of Formula I as the only active ingredient or by combining (a) a compound of Formula I (using any of the compound embodiments listed herein) and (b) a dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor, wherein the DPP4 inhibitor is saxagliptin.

15 **[0021]** Therefore, in another embodiment, the present invention provides for compounds of Formula I, pharmaceutical compositions containing such compounds, and for methods of using such compounds. In particular, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, alone or in combination with a pharmaceutically
20 acceptable carrier.

[0022] Further, in another embodiment, the present invention provides a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor, such as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a
25 compound of Formula I is administered to a mammalian, *i.e.*, human, patient in need of treatment.

[0023] The compounds of the invention can be used alone, in combination with other compounds of the present invention, or in combination with one or more other agent(s).

30 **[0024]** Further, the present invention provides a method for preventing, modulating, or treating the diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a compound of Formula I and

another compound of Formula I and/or at least one other type of therapeutic agent, is administered to a mammalian, *i.e.*, human, patient in need of treatment.

[0025] Additionally, the present invention describes compounds that have a beneficial, preferably a two-fold, more preferably, a three-fold, improvement in GPR119 activity/selectivity, in particular, *in vivo* glucose reduction, in comparison to compounds previously disclosed in the art, such as those disclosed in PCT Publication No. WO 2009/012275 A1.

[0026] The present invention also describes compounds that have a beneficial improvement in metabolic stability, in particular, metabolic stability in human liver microsomes, in comparison to compounds previously disclosed in the art, such as those disclosed in PCT Publication No. WO 2009/012275 A1.

[0027] Furthermore, compounds of the present invention show unexpected advantages over compounds previously disclosed in the art, such as those disclosed in PCT Publication No. WO 2009/012275 A1. The present compounds have been shown in an assay(s) to have a desirable combination of *in vivo* glucose reduction and metabolic stability in a human liver microsomal assay. Such compounds should be more useful in the treatment, inhibition or amelioration of one or more diseases or disorders that are discussed herein.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0028] Figure 1. Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridin-2(1H)-one, free base, Form A.5-1.

[0029] Figure 2. Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridin-2(1H)-one, Form N-2.

[0030] Figure 3. Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridin-2(1H)-one, free base, Form AN.5-1.

[0031] Figure 4. Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridin-2(1H)-one, free base, Form E.5-1.

[0032] Figure 5. Simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, Form IPA.5-1.

[0033] Figure 6. Experimental powder pattern of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6.

[0034] Figure 7. DSC of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, Form N-2.

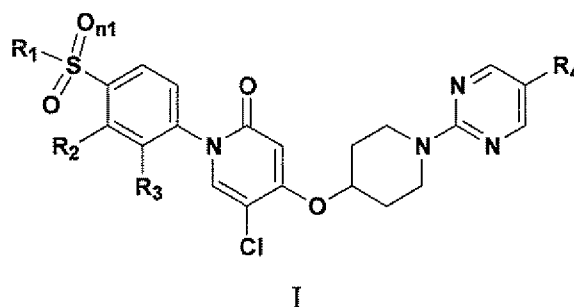
[0035] Figure 8. TGA of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, Form N-2.

[0036] Figure 9. DSC of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6.

[0037] Figure 10. TGA of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6.

DETAILED DESCRIPTION

[0038] In one embodiment, the present invention provides a compound of Formula I:



or an enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof wherein:

n_1 is 0 or 1;

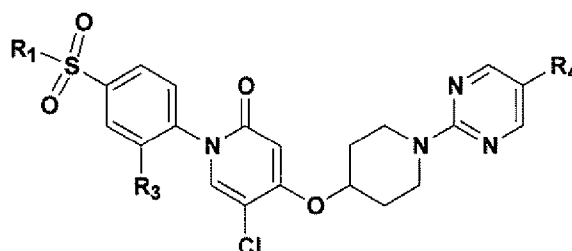
R_1 is (C_1-C_{10}) alkyl;

R_2 is hydrogen or halo;

R_3 is hydrogen or halo; and

R_4 is halo or halo (C_1-C_3) alkyl.

[0039] In one embodiment, the present invention provides a compound or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of Formula Ia:



Ia.

[0040] The terms "Formula I", "Formula Ia" and all embodiments thereof shall include enantiomers, diastereomers, solvates and salts thereof (particularly enantiomers, diastereomers and pharmaceutically acceptable salts thereof).

[0041] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I or Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁ is (C₁-C₇)alkyl.

[0042] In yet another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I or Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁ is (C₁-C₆)alkyl.

[0043] In still yet another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I or Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁ is (C₁-C₅)alkyl.

[0044] In one embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

n₁ is 1;

R₁ is (C₁-C₅)alkyl;

R₂ is hydrogen or halo;

R₃ is hydrogen or halo; and

R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

[0045] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- n₁ is 1;
- 5 R₁ is methyl or ethyl;
- R₂ is hydrogen or halo;
- R₃ is hydrogen or halo; and
- R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

10 [0046] In yet another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- n₁ is 1;
- R₁ is methyl or ethyl;
- 15 ~~R₂ is hydrogen or halo;~~
- R₃ is hydrogen or F; and
- R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

[0047] In still yet another embodiment, the present invention provides a
20 compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- n₁ is 1;
- R₁ is methyl or ethyl;
- R₂ is hydrogen or F;
- 25 R₃ is hydrogen or F; and
- R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

[0048] In one embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt
30 thereof, wherein:

- n₁ is 1;
- R₁ is methyl or ethyl;

R₂ is hydrogen or F;
R₃ is hydrogen or F; and
R₄ is Cl or halo(C₁-C₃)alkyl.

5 **[0049]** In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

 n₁ is 1;
 R₁ is methyl or ethyl;
10 R₂ is hydrogen or F;
 R₃ is hydrogen or F; and
 R₄ is Cl or -CF₃.

[0050] In yet another embodiment, the present invention provides a compound of
15 Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

 n₁ is 1;
 R₁ is methyl or ethyl;
 R₂ is hydrogen;
20 R₃ is hydrogen or F; and
 R₄ is Cl or -CF₃.

[0051] In still yet another embodiment, the present invention provides a
 compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically
25 acceptable salt thereof, wherein:

 R₁ is (C₁-C₅)alkyl;
 R₃ is hydrogen or halo; and
 R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

30 **[0052]** In one embodiment, the present invention provides a compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R₁ is methyl or ethyl;
R₃ is hydrogen or halo; and
R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

5 [0053] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R₁ is methyl or ethyl;
R₃ is hydrogen or F; and
10 R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

[0054] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

15 R₁ is methyl or ethyl;
R₃ is hydrogen or F; and
R₄ is Cl or halo(C₁-C₃)alkyl.

[0055] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R₁ is methyl or ethyl;
R₃ is hydrogen or F; and
25 R₄ is Cl or -CF₃.

[0056] In one embodiment, the present invention provides a compound of Formula Ia, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R₁ is methyl;
30 R₃ is hydrogen or F; and
R₄ is Cl or -CF₃.

[0057] In another embodiment, the present invention provides a compound of Formula I, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is selected from one of the examples, preferably Examples 1-6 and 8, more preferably, Examples 4, 5 and 8.

5 [0058] For each of the embodiments described in this application, further and more particular values of the terms used in each of the embodiments may be selected. These values may be used individually in any of the embodiments or in any combination. It is noted that for any occurrences of “=O”, these may be used with suitable accommodation in the bond structure at that site as will be appreciated by
10 those skilled in the art.

[0059] In one embodiment, the present invention relates to methods of modulating the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected
15 from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0060] In one embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of diseases or disorders
20 associated with the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5
25 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0061] Examples of diseases or disorders associated with the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor that can be prevented, modulated, or treated according to the present invention include, but are not limited to, diabetes,
30 hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis and its sequelae, abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome,

hypertension, obesity, dislipidemia, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, non-cardiac ischemia, infection, cancer, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy and glaucoma.

5 [0062] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of diabetes, hyperglycemia, obesity, dyslipidemia, hypertension and cognitive impairment comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in
10 need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

~~15 [0063] In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of diabetes, comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the~~
20 ~~examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.~~

[0064] In yet another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of hyperglycemia
25 comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present
30 invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0065] In still yet another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of obesity comprising

administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

[0066] In one embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of dyslipidemia comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.

~~15 **[0067]** In another embodiment, the present invention relates to a method for preventing, modulating, or treating the progression or onset of hypertension comprising administering to a mammalian patient, for example, a human patient, in need of prevention, modulation, or treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, alone, or, optionally, in combination with another compound of the present invention and/or at least one other type of therapeutic agent.~~

[0068] In another embodiment, the present invention relates to a formulated product, for example a spray dried dispersion, wherein the selected formulation is made by combining (a) a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8 (using any of the compound embodiments listed above), and (b) a dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor (for example, a member selected from saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin and alogliptin).

[0069] In another embodiment, the present invention relates to a formulated product, for example a spray dried dispersion, wherein the selected formulation is made by combining (a) a compound of Formula I or Ia, preferably, a compound

selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8 (using any of the compound embodiments listed above), and (b) a dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor, wherein the DPP4 inhibitor is saxagliptin.

- 5 **[0070]** The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention also encompasses all combinations of alternative aspects of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention.
- 10 Furthermore, any elements of an embodiment may be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

DEFINITIONS

[0071] The compounds herein described may have asymmetric centers.

- ~~15~~ Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described
- 20 herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. *Cis* and *trans* geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically
- 25 indicated.

- [0072]** One enantiomer of a compound of Formula I may display superior activity compared with the other. Thus, all of the stereochemistries are considered to be a part of the present invention. When required, separation of the racemic material can be achieved by high performance liquid chromatography (HPLC) using a chiral column
- 30 or by a resolution using a resolving agent such as camphonic chloride as in Young, S.D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

[0073] To the extent that compounds of Formula I, and salts thereof, may exist in their tautomeric form, all such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

[0074] When any variable (*e.g.*, =O) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with $(=O)_{n1}$ and $n1$ is 0 or 1, then said group may optionally be substituted with up to one =O group. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

10 [0075] Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[0076] As used herein, "alkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-
15 dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethyl-pentyl, nonyl, decyl, the various branched chain isomers thereof.

[0077] "Halo" or "halogen" as used herein refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo; and "haloalkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups, for example CF_3 , having the specified number
20 of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen (for example $-C_vF_w$ where $v = 1$ to 3 and $w = 1$ to $(2v+1)$).

[0078] The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of
25 human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[0079] As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not
30 limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the

quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

[0080] The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985), the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

[0081] Any compound that can be converted *in vivo* to provide the bioactive agent (*i.e.*, a compound of Formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the invention.

[0082] In addition, compounds of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, are, subsequent to their preparation, preferably isolated and purified to obtain a composition containing an amount by weight equal to or greater than 99% of said compound ("substantially pure" compound), which is then used or formulated as described herein. Such "substantially pure" compounds of Formula I or Ia, preferably, a compound selected from one of the examples, more preferably Examples 1-6 and 8, even more preferably, Examples 4, 5 and 8, are also contemplated herein as part of the present invention.

[0083] All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present invention can have asymmetric centers at any of the sulfur

or carbon atoms including any one of the R substituents and/or exhibit polymorphism. Consequently, compounds of the present invention can exist in enantiomeric, or diastereomeric forms, or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers, or diastereomers as starting materials. When
5 diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional crystallization.

[0084] The invention also includes isotopically-labeled compounds of the invention, wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass
10 number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon such as ^{11}C , ^{13}C , and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O , and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulfur, such as ^{35}S . Certain isotopically-labeled
15 compounds of the invention, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, ^3H , and carbon-14, ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting
20 from greater metabolic stability, for example, increase *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

25 **[0085]** Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

[0086] "Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a
30 compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. The present invention is intended to embody stable compounds.

[0087] “Therapeutically effective amount” is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to modulate GPR119 or effective to treat or prevent various disorders.

[0088] As used herein, “treating” or “treatment” cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) modulating the disease-state, *i.e.*, arresting its development; and/or (c) relieving the disease-state, *i.e.*, causing regression of the disease state.

[0089] As used herein “solvate” refers to a crystalline form of a molecule, atom, and/or ions that further contains molecules of a solvent or solvents incorporated into the crystalline structure. The solvent molecules in the solvate may be present in a regular arrangement and/or a non-ordered arrangement. The solvate may comprise either a stoichiometric or nonstoichiometric amount of the solvent molecules. For example, a solvate with a nonstoichiometric amount of solvent molecules may result from partial loss of solvent from the solvate.

[0090] The names used herein to characterize a specific form, *e.g.*, “N-2”, should not be considered limiting with respect to any other substance possessing similar or identical physical and chemical characteristics, but rather it should be understood that these designations are mere identifiers that should be interpreted according to the characterization information also presented herein.

[0091] The present invention provides, at least in part, crystalline forms of the free base of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, as a novel material, in particular in a pharmaceutically acceptable form. In certain preferred embodiments, crystalline forms of the free base are in substantially pure form. Preferred embodiments of crystalline forms of the free base are disclosed in Example 13 as the A.5-1, N-2, AN.5-1, E.5-1, IPA-1, P-6, SC-3 and BZ-3 Forms.

[0092] As used herein “polymorph” refers to crystalline forms having the same chemical composition but different spatial arrangements of the molecules, atoms, and/or ions forming the crystal.

[0093] As used herein “amorphous” refers to a solid form of a molecule, atom, and/or ions that is not crystalline.

[0094] Samples of the crystalline forms may be provided with substantially pure phase homogeneity, indicating the presence of a dominant amount of a single crystalline form and optionally minor amounts of one or more other crystalline forms. The presence of more than one crystalline form in a sample may be determined by techniques such as powder X-ray diffraction (PXRD) or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (SSNMR). For example, the presence of extra peaks in the comparison of an experimentally measured PXRD pattern with a simulated PXRD pattern may indicate more than one crystalline form in the sample. The simulated PXRD may be calculated from single crystal X-ray data. See Smith, D.K., “A
15 ~~FORTTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns~~”, Lawrence
Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

[0095] Preferably, the crystalline form has substantially pure phase homogeneity as indicated by less than 10%, preferably less than 5%, and more preferably less than 2% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from
20 the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern. Most preferred is a crystalline form having substantially pure phase homogeneity with less than 1% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern.

[0096] Procedures for the preparation of crystalline forms are known in the art.
25 The crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for example, crystallization or recrystallization from a suitable solvent, sublimation, growth from a melt, solid state transformation from another phase, crystallization from a supercritical fluid, and jet spraying. Techniques for crystallization or recrystallization of crystalline forms from a solvent mixture include, for example, evaporation of the
30 solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal seeding a supersaturated solvent mixture of the molecule and/or salt, freeze drying the solvent mixture, and addition of antisolvents (countersolvents) to the solvent mixture.

[0097] The forms may be characterized and distinguished using single crystal X-ray diffraction, which is based on unit cell and intensity measurements of a single crystal of a form at a fixed analytical temperature. A detailed description of unit cell and intensity analysis is provided in Stout et al., Chapter 3, *X-Ray Structure*

5 *Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968), which is herein incorporated by reference. Alternatively, the unique arrangement of atoms in spatial relation within the crystalline lattice may be characterized according to the observed fractional atomic coordinates. See Stout et al. reference for experimental determination of fractional coordinates for structural analysis. Another means of
10 characterizing the crystalline structure is by powder X-ray diffraction analysis in which the experimental or observed diffraction profile is compared to a simulated profile representing pure powder material, both at the same analytical temperature, and measurements for the subject form characterized as a series of 2θ values and intensities.

15 ~~[0098] The term “negligible weight loss”, as employed herein, as characterized by TGA indicates the presence of a neat (non-solvated) crystal form.~~

[0099] In one embodiment of the invention, a crystalline form of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridin-2(1H)-one is provided in substantially pure form. This crystalline form may
20 be employed in pharmaceutical compositions which may optionally include one or more other components selected, for example, from the group consisting of excipients, carriers, and one of other active pharmaceutical ingredients or active chemical entities of different molecular structures.

[00100] Preferably, the crystalline form has substantially pure phase homogeneity
25 as indicated by less than 10%, preferably less than 5%, and more preferably less than 2% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern. Most preferred is a crystalline form having substantially pure phase homogeneity with less than 1% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra
30 peaks that are absent from the simulated PXRD pattern.

[00101] In another embodiment, a composition is provided consisting essentially of the crystalline forms of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-

1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one. The composition of this embodiment may comprise at least 90 weight % of the form, based on its weight in the composition.

5 [00102] The presence of reaction impurities and/or processing impurities may be determined by analytical techniques known in the art, such as, for example, chromatography, nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry or infrared spectroscopy.

[00103] Crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for example, crystallization or recrystallization from a suitable solvent, sublimation, 10 growth from a melt, solid state transformation from another phase, crystallization from a supercritical fluid, and jet spraying. Techniques for crystallization or recrystallization of crystalline forms from a solvent mixture include, for example, evaporation of the solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal seeding a supersaturated solvent mixture of the molecule and/or salt, freeze drying the 15 solvent mixture, and addition of antisolvents (countersolvents) to the solvent mixture. High throughput crystallization techniques may be employed to prepare crystalline forms including polymorphs.

[00104] Crystals of drugs, including polymorphs, methods of preparation, and characterization of drug crystals are discussed in Byrn, S.R. et al., *Solid-State* 20 *Chemistry of Drugs*, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

[00105] For crystallization techniques that employ solvent, the choice of solvent or solvents is typically dependent upon one or more factors, such as solubility of the compound, crystallization technique, and vapor pressure of the solvent. Combinations of solvents may be employed; for example, the compound may be 25 solubilized into a first solvent to afford a solution, followed by the addition of an antisolvent to decrease the solubility of the compound in the solution and to afford the formation of crystals. An "antisolvent" is a solvent in which the compound has low solubility. Suitable solvents for preparing crystals include polar and nonpolar solvents.

30 [00106] In one method to prepare crystals, 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one is suspended and/or stirred in a suitable solvent to afford a slurry, which may be heated

to promote dissolution. The term "slurry", as used herein, means a saturated solution of the free base, which may also contain an additional amount of the compound to afford a heterogeneous mixture of the compound and a solvent at a given temperature. Suitable solvents in this regard include, for example, polar aprotic solvents and polar protic solvents, and mixtures of two or more of these, as disclosed herein.

[00107] Seed crystals may be added to any crystallization mixture to promote crystallization. As will be clear to the skilled artisan, seeding is used as a means of controlling growth of a particular crystalline form or as a means of controlling the particle size distribution of the crystalline product. Accordingly, calculation of the amount of seeds needed depends on the size of the seed available and the desired size of an average product particle as described, for example, in Mullin, J.W. et al., "Programmed cooling of batch crystallizers", *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971). In general, seeds of small size are needed to effectively control the growth of crystals in the batch. Seeds of small size may be generated by sieving, milling, or micronizing of larger crystals, or by micro-crystallization of solutions.

Care should be taken that milling or micronizing of crystals does not result in any change in crystallinity from the desired crystal form (*i.e.*, change to amorphous or to another polymorph).

[00108] A cooled mixture may be filtered under vacuum, and the isolated solids may be washed with a suitable solvent, such as cold recrystallization solvent, and dried under a nitrogen purge to afford the desired crystalline form. The isolated solids may be analyzed by a suitable spectroscopic or analytical technique, such as SSNMR, DSC, PXRD, or the like, to assure formation of the preferred crystalline form of the product. The resulting crystalline form is typically produced in an amount of greater than about 70 weight % isolated yield, but preferably greater than 90 weight % based on the weight of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one originally employed in the crystallization procedure. The product may be co-milled or passed through a mesh screen to de-lump the product, if necessary.

[00109] Crystalline forms may be prepared directly from the reaction medium of the final process step for preparing 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one. This may be

achieved, for example, by employing in the final process step a solvent or mixture of solvents from which the free base may be crystallized. Alternatively, crystalline forms may be obtained by distillation or solvent addition techniques. Suitable solvents for this purpose include any of those solvents described herein, including protic polar solvents, such as alcohols, and aprotic polar solvents, such as ketones.

[00110] By way of general guidance, the reaction mixture may be filtered to remove any undesired impurities, inorganic salts, and the like, followed by washing with reaction or crystallization solvent. The resulting solution may be concentrated to remove excess solvent or gaseous constituents. If distillation is employed, the ultimate amount of distillate collected may vary, depending on process factors including, for example, vessel size, stirring capability, and the like. By way of general guidance, the reaction solution may be distilled to about 1/10 the original volume before solvent replacement is carried out. The reaction may be sampled and assayed to determine the extent of the reaction and the wt % product in accordance with

standard process techniques. If desired, additional reaction solvent may be added or removed to optimize reaction concentration. Preferably, the final concentration is adjusted to about 50 wt % at which point a slurry typically results.

[00111] It may be preferable to add solvents directly to the reaction vessel without distilling the reaction mixture. Although the final concentration may vary depending on desired purity, recovery and the like, the final concentration of the free base in solution is preferably about 4% to about 7%. The reaction mixture may be stirred following solvent addition and simultaneously warmed. By way of illustration, the reaction mixture may be stirred for about 1 hour while warming to about 70 °C. The reaction is preferably filtered hot and washed with either the reaction solvent, the solvent added or a combination thereof. Seed crystals may be added to any crystallization solution to initiate crystallization.

[00112] The various forms described herein may be distinguishable from one another through the use of various analytical techniques known to one of ordinary skill in the art. Such techniques include, but are not limited to, X-ray powder diffraction (PXRD). Specifically, the forms may be characterized and distinguished using single crystal X-ray diffraction, which is based on unit cell measurements of a single crystal of a given form at a fixed analytical temperature. A detailed description

of unit cells is provided in Stout et al. Chapter 3, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968), which is herein incorporated by reference. Alternatively, the unique arrangement of atoms in spatial relation within the crystalline lattice may be characterized according to the observed fractional atomic coordinates. Another means of characterizing the crystalline structure is by powder X-ray diffraction analysis in which the diffraction profile is compared to a simulated profile representing pure powder material, both run at the same analytical temperature, and measurements for the subject form characterized as a series of 2θ values (usually four or more).

10 [00113] Other means of characterizing the form may be used, such as solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR) spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC), thermography and gross examination of the crystalline or amorphous morphology. These parameters may also be used in combination to characterize the subject form.

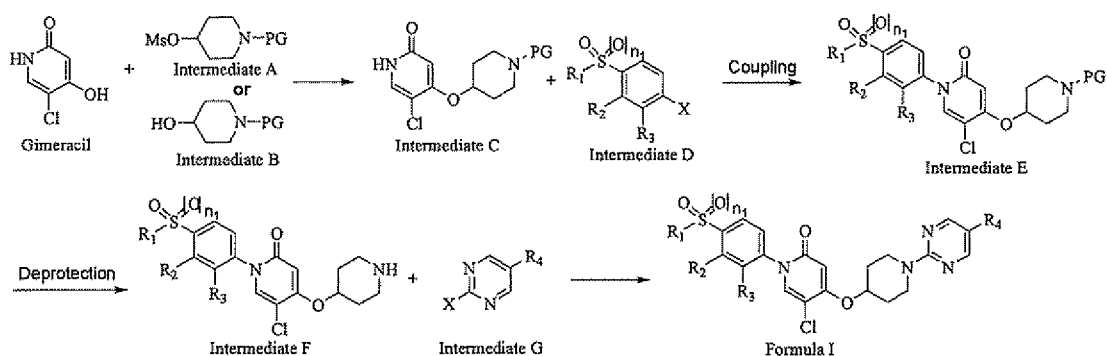
15 ~~[00114]~~ One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in an X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed and the shape or morphology of the crystal. It should be further understood
20 that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 0.2° or less, preferably about 0.1° (as discussed hereinafter), and such degree of measurement error should be taken into account as
25 pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal forms that provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those
30 disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

SYNTHESIS

- [00115] The compounds of the present invention can be prepared in a number of ways well known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present invention can be synthesized using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereof as appreciated by those skilled in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those described below. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.
- 10 [00116] The novel compounds of Formula I may be prepared using the reactions and techniques described in this section. The reactions are performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for the transformations being effected. Also, in the description of the synthetic methods described below, it is to be understood that all proposed reaction conditions, including
- 15 solvent, reaction atmosphere, reaction temperature, duration of the experiment and workup procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled in the art. One skilled in the art of organic synthesis understands that the functionality present on various portions of the molecule must be compatible with the reagents and reactions proposed. Not all
- 20 compounds of Formula I falling into a given class may be compatible with some of the reaction conditions required in some of the methods described. Such restrictions to the substituents, which are compatible with the reaction conditions, will be readily apparent to one skilled in the art and alternate methods must be used.

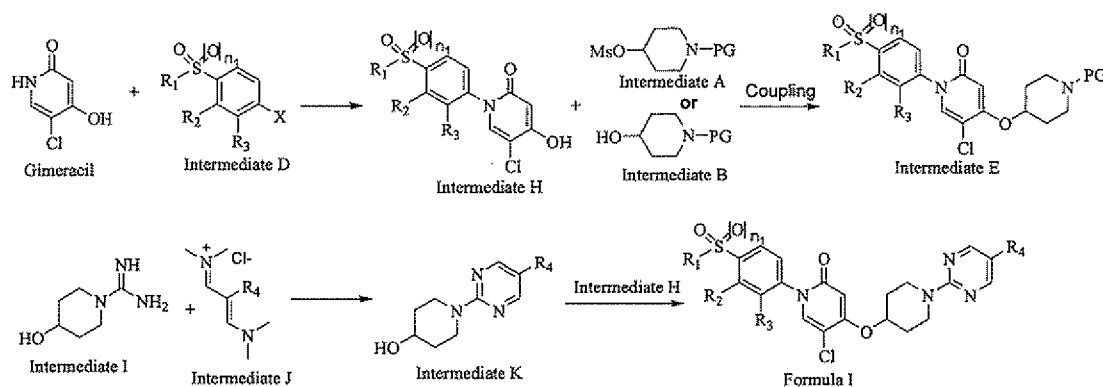
25

Scheme 1



[00117] Compounds of Formula I may be prepared by procedures depicted in Scheme 1. Gimeracil, obtained from commercial sources, can be reacted with intermediate A, obtained from commercial sources, in the presence of a base such as K_2CO_3 or sodium hydride in a suitable solvent such as DMF, THF etc. or intermediate B, obtained from commercial sources, using Mitsunobu reaction conditions well known to one skilled in the art of organic synthesis to yield intermediate C. Coupling of intermediate C and intermediate D, obtained from commercial sources or synthesized by a straight forward alkylation of the appropriately substituted commercial thiophenol with R_1Br and then oxidation to the sulfone or sulfoxide with mCPBA, can be accomplished in the presence of a ligand such as but not limited to 8-hydroxyquinoline, CuI (I), and a base such as K_2CO_3 in a suitable solvent such as DMF, DMSO, etc., at an elevated temperature to yield intermediate E. Alternatively, the coupling of intermediate C and intermediate D, when X is F, can be accomplished in the presence of a base such as but not limited to sodium hydride in a suitable solvent such as DMF. Removal of the protecting group from intermediate E can be carried out with appropriate reagents well known to those skilled in the art (for specific details see Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. (1991)). The deprotected product, intermediate F, can then be treated with intermediate G, which are commercially available or can be prepared by many methods known in the art, in the presence of a base, such as triethylamine or K_2CO_3 , which are routine for those skilled in the art of organic synthesis to afford compounds of Formula I.

Scheme 2



[00118] Alternatively, compounds of Formula I may be prepared by procedures depicted in Scheme 2. Gimeracil can be reacted with intermediate D in the presence of a ligand such as but not limited to 1,10-phenanthroline, CuI (I), and a base such as K_2CO_3 , in a suitable solvent such as DMF, DMSO, etc., at an elevated temperature to yield intermediate H. Coupling of the intermediate H and intermediates A or B can be accomplished using conditions described above for step 1 of Scheme 1 to yield intermediate E. Intermediate E can then be carried forward according to Scheme 1 to provide the final products of Formula I. Alternatively, compounds of Formula 1 may be obtained by coupling intermediate K with intermediate H using Mitsunobu reaction conditions well known to one skilled in the art of organic synthesis. Intermediate K can be synthesized by condensation of intermediate I (obtained according to procedures described by Bernatowicz et al., *JOC*, 57:2497 (1992)) and intermediate J (obtained according to procedures described by Yamanaka et al., *Tetrahedron Letters*, 37:1829 (1996)) in a solvent such as but not limited to DMF and a base such as but not limited to triethylamine.

EXAMPLES

[00119] The following Examples are offered as illustrative as a partial scope and particular embodiments of the invention and are not meant to be limiting of the scope of the invention. Abbreviations and chemical symbols have their usual and customary meanings unless otherwise indicated. Unless otherwise indicated, the compounds described herein have been prepared, isolated and characterized using the Schemes and other methods disclosed herein or may be prepared using the same.

[00120] As appropriate, reactions were conducted under an atmosphere of dry nitrogen (or argon). For anhydrous reactions, DRISOLV® solvents from EM were employed. For other reactions, reagent grade or HPLC grade solvents were utilized. Unless otherwise stated, all commercially obtained reagents were used as received.

[00121] LC/MS measurements were obtained using a Shimadzu HPLC/Waters ZQ single quadrupole mass spectrometer hybrid system. Data for the peak of interest are reported from positive-mode electrospray ionization. NMR (nuclear magnetic resonance) spectra were typically obtained on Bruker or JEOL 400 MHz and 500 MHz instruments in the indicated solvents. All chemical shifts are reported in ppm

from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. ^1H -NMR spectral data are typically reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, q = quartet, sep = septet, m = multiplet, app = apparent), coupling constants (Hz), and integration.

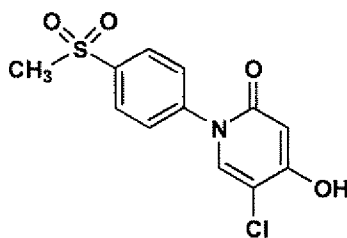
5 [00122] One of skill in the art will recognize the standard abbreviations utilized herein, throughout the specification. For ease of reference, the abbreviations include, but are not necessarily limited to: sat. = saturated, HPLC = high-performance liquid chromatography, AP = area percent, KF = Karl-Fischer, RT = room temperature, mmol = millimoles, MS = mass spectroscopy, CDCl_3 = chloroform, NMP = N-methylpyrrolidone, TEA = triethylamine, IPA = isopropyl alcohol, TFA = trifluoroacetic acid, HCl = hydrochloric acid, EtOAc = ethyl acetate, CH_2Cl_2 = methylene chloride, THF = tetrahydrofuran, DMF = N,N-dimethylformamide, SiO_2 = silica dioxide, NaOH = sodium hydroxide, DMSO = dimethylsulfoxide, $^\circ\text{C}$ = degrees Celsius, g = gram or grams, mg = milligram or milligrams, mm = millimeter, mL (or
15 ml) = milliliter or milliliters, h = hour or hours, M = molar, N = normal, min = minute or minutes, MHz = megahertz, tlc = thin layer chromatography, v/v = volume to volume ratio, and ca. = about.

[00123] “ α ”, “ β ”, “R” and “S” are stereochemical designations familiar to those skilled in the art.

20

Preparation of Intermediate 1

5-Chloro-4-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one



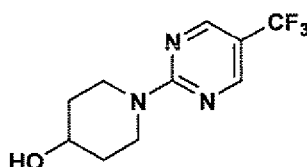
[00124] To a 100 mL recovery flask was added 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1H)-
25 one (291 mg, 2.0 mmol), copper (I) iodide (76 mg, 0.40 mmol), 1,10-phenanthroline (72 mg, 0.40 mmol), and potassium carbonate (360 mg, 6.0 mmol). The mixture was placed under vacuum for 2-4 minutes and then vented to nitrogen. To this mixture was added DMSO (8 mL). Nitrogen was bubbled subsurface for 10 seconds. The

mixture was stirred at room temperature for 10 minutes under nitrogen. 1-Bromo-4-(methylsulfonyl)benzene (470 mg, 2.0 mmol) was added and nitrogen was bubbled subsurface for 10 seconds. The reaction was capped under a nitrogen line and placed in a 140 °C oil bath for 13 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, the solids that were present were removed by filtration. The filtrate was added to 75 mL of ethyl acetate and was washed with 4 x 25 mL of 0.2 N aqueous HCl. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated to 2.0 g of an oily yellow powder. This material was heated to reflux in 10 mL of methylene chloride at which point it was not completely soluble. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The solids were washed with 3 x 1 mL of methylene chloride and dried *in vacuo*. This provided 145 mg (24% yield) of Intermediate 1 as a tan-yellow powder. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11.89 (1 H, s), 7.93 - 8.14 (3 H, m), 7.70 (2 H, d, *J*=8.8 Hz), 5.85 (1 H, s), 3.28 (3 H, s); MS (ESI) 300.1 (M+1).

15

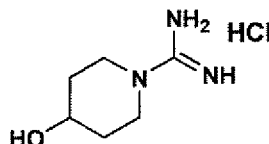
Preparation of Intermediate 2

1-(5-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-ol



20

Step A. Preparation of 4-hydroxypiperidine-1-carboximidamide, HCl

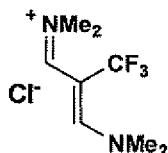


[00125] To a 1 liter round bottom flask was added piperidin-4-ol (13.11 g, 130 mmol) and 1H-pyrazole-1-carboximidamide hydrochloride (19 g, 130 mmol). Vacuum was applied for 5 minutes and the mixture was vented to nitrogen. To this mixture was added DMF (65 mL). After stirring for 15 minutes, all of the solids had dissolved. Hunig's Base (22.6 mL, 130 mmol) was added over 2 minutes causing

25

some cloudiness to develop. After 14 hours, 250 g of ether was added to the pale yellow, cloudy reaction mixture causing a pale yellow oil to settle out. This mixture was stirred for 5 minutes. The nearly clear upper ether layer was decanted off and this process repeated with two more ~125 g washings of the residue with ether. To the residue was added 100 mL of ethanol which dissolved most of the oil. Ether (70 mL) was then added over 1-2 minutes causing a milky white appearance to the mixture and a pale yellow oil to form and settle out to the bottom of the flask. The mixture was stirred for 1 hour as the oil became an off-white crystalline solid. The conversion of the oil to the crystalline solid appeared to happen within 5-10 minutes. After stirring for 1 hour, the mixture was filtered and the off-white crystalline solid was washed with 3 x 25 mL of ether. After drying *in vacuo*, the desired product (15.35 g, 66% yield) was obtained as an off-white crystalline solid. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7.52 (4 H, s), 4.89 (1 H, d, $J=3.8$ Hz), 3.68 - 3.84 (1 H, m), 3.53 - 3.68 (2 H, m), 3.09 - 3.29 (2 H, m), 1.59 - 1.86 (2 H, m), 1.16 - 1.49 (2 H, m); MS (ESI) 144.1 (M+1).

Step B. Preparation of 1,1,5,5-tetramethyl-1,5-diaza-3-(trifluoromethyl)-1,3-pentadienium chloride



[00126] To a 500 mL recovery flask under nitrogen was added 3,3,3-trifluoropropanoic acid (10.83 mL, 123 mmol) and DMF (100 mL, 1286 mmol) followed by phosphoryl trichloride (33.6 mL, 368 mmol) added dropwise over 20 minutes. During this time the solution became warm and then hot. An amber color developed while a mildly vigorous bubbling and gas evolution occurred. The mixture was placed in a 70 °C oil bath under a nitrogen atmosphere with an open vent for 12 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, it was then placed directly onto a 95 mm id x 150 mm silica gel column under 50% ethyl acetate/hexane that had a head volume (amount of solvent sitting above the silica gel) of ~500 mL of 50% ethyl acetate/hexane. The column was then eluted as follows:

Fraction	Volume	Solvent
A	2.0 L	50% Ethyl acetate / hexane
B	2.0 L	Ethyl acetate
C	2.0 L	THF
D	2.0 L	50% Ethyl acetate / ethanol
E-K	1.0 L	Ethanol

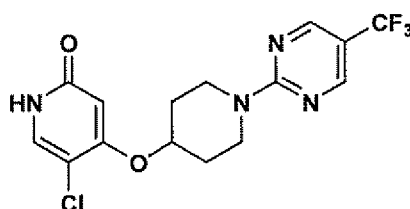
[00127] Fractions E-J were combined and concentrated to give the desired product (21.0 g, 74%) as an oily yellow solid which was used with no further purification in the next step. MS (ESI) 195.1 (M+1).

Step C. Preparation of Intermediate 2

[00128] To a 500 mL 3-neck round bottom flask under nitrogen was added 1,1,5,5-tetramethyl-1,5-diaza-3-(trifluoromethyl)-1,3-pentadienium chloride (21 g, 91 mmol) and DMF (175 mL) to produce a pale yellow, nearly clear solution. To this mixture was added 4-hydroxypiperidine-1-carboximidamide hydrochloride (16.36 g, 91 mmol). Most of this solid dissolved. TEA (16.50 mL, 118 mmol) was added over one minute to produce a yellow-amber, cloudy mixture. A very small amount of heat was generated as detected by a slight warming to the flask. After 22 hours at room temperature, the reaction mixture was added to 1000 mL of ethyl acetate and then washed with 2 x 500 mL of water followed by 200 mL each of saturated aqueous sodium bicarbonate, saturated aqueous ammonium chloride, and brine. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to 15.5 g of a tan solid. To this solid was added 15 mL of ethanol and 80 mL of hexane. The mixture was heated to reflux at which point all of the solids dissolved. The mixture was allowed to cool to room temperature and a precipitate formed. The suspension was filtered and the solids were washed with 4 x 25 mL of hexane and dried *in vacuo*. This provided Intermediate 2 (12.072 g, 74% yield) as a tan solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.48 (2 H, s), 4.27 - 4.66 (2 H, m), 4.07 - 4.08 (1 H, m), 3.33 - 3.65 (2 H, m), 1.81 - 2.12 (2 H, m), 1.41 - 1.74 (2 H, m); MS (ESI) 248.2 (M+1).

Preparation of Intermediate 3

5-Chloro-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one



5

[00129] To a 100 mL recovery flask under nitrogen was added triphenylphosphine (1285 mg, 4.90 mmol), DMF (10 mL), and then (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (0.67 mL, 4.20 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes at which point 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1H)-one (509 mg, 3.50 mmol) was added.

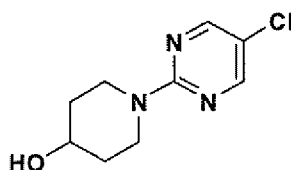
10 After stirring for an additional 5 minutes, 1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-ol (1865 mg, 3.50 mmol) was added. The reaction was placed in a 100 °C oil bath under a nitrogen atmosphere with a vent line for two hours. The clear amber reaction mixture was cooled to room temperature and added to 600 mL of ethyl acetate. After washing the ethyl acetate with water (2 x 200 mL), the solvent was removed *in vacuo* from the slightly cloudy, pale pink solution to provide 3.06 g of a red, oily foam. This material was purified using a 65 mm id x 120 mm silica gel column and eluting as follows:

15

Fraction	Volume	Solvent
A	1 L	50% Ethyl acetate / hexane
B	0.7 L	Ethyl acetate
1-15	125 mL	10% Methanol / ethyl acetate

20 [00130] Fractions 6-11 were combined and concentrated to provide Intermediate 3 (579 mg, 44%) as a white powder. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11.41 (1 H, br s), 8.71 (2 H, s), 7.58 (1 H, s), 6.05 (1 H, s), 4.85 (1 H, ddd, *J*=7.3, 3.8, 3.7 Hz), 3.98 - 4.18 (2 H, m), 3.66 - 3.91 (2 H, m), 1.91 - 2.11 (2 H, m), 1.59 - 1.82 (2 H, m); MS (ESI) 375.2 (M+H).

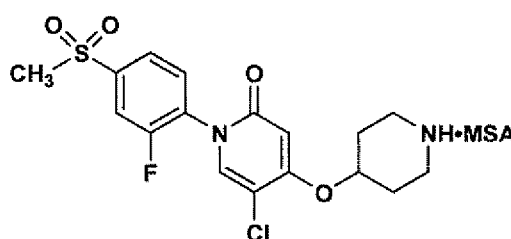
Preparation of Intermediate 4
1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-ol



- 5 [00131] To a one dram vial was added piperidin-4-ol (101 mg, 1 mmol), 5-chloro-2-iodopyrimidine (240 mg, 1.000 mmol), and THF (1 mL) to produce a suspension. To this mixture was added TEA (0.153 mL, 1.100 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. Ethyl acetate (7 mL) was added at that point and the mixture was washed with water (4 x 2 mL). The organic layer was dried with
- 10 magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 0-40% ethyl acetate/hexane) to give Intermediate 4 (185 mg, 87% yield) as white powder. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.22 (2 H, s), 4.24 - 4.44 (2 H, m), 3.83 - 4.04 (1 H, m), 3.15 - 3.50 (2 H, m), 1.83 - 2.02 (2 H, m), 1.40 - 1.60 (2 H, m); MS (ESI) 214.2 (M+H).

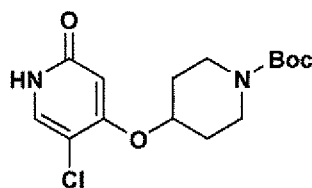
15

Preparation of Intermediate 5
5-Chloro-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one, methanesulfonic acid salt



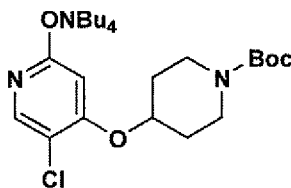
20

Step A: Preparation of *tert*-butyl 4-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate



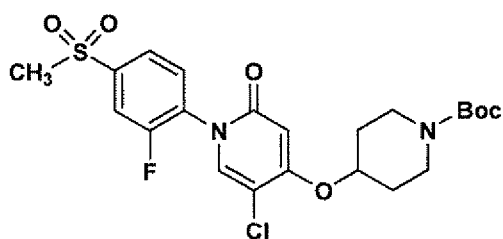
[00132] A one liter round bottom flask was charged with 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1H)-one (10 g, 68.7 mmol), *t*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (16.59 g, 82 mmol), triphenylphosphine (27.0 g, 103 mmol) and DMF (200 ml). This mixture was stirred for 40 minutes to form a clear and homogeneous solution. The solution was then cooled to 0 °C and diisopropyl azodicarboxylate (16.23 mL, 82 mmol) was added drop-wise while maintaining the temperature below 20 °C during the addition. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was then heated to 60 °C for 0.5 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, the DMF was distilled from the reaction under high vacuum at 50 °C to yield a brownish, viscous oil. The oil was dissolved in 300 mL of chloroform and then was washed with dilute sodium bicarbonate (pH 8-10) (3 X 50 mL). The chloroform layer was directly concentrated to afford a light yellow viscous oil, which was partitioned between 250 mL of diethyl ether and 70 mL of 1 N NaOH. The aqueous phase was extracted thoroughly with diethyl ether until LCMS showed no triphenylphosphine oxide or other impurities in the aqueous layer. The aqueous layer was purged with nitrogen to remove residual ether and then acidified slowly with 1 N HCl (~70 mL) to pH 5 followed by cooling to 0 °C for 2 hours. The precipitates were collected by filtration, washed with ice water (2 x 20 mL), and air dried overnight. The light yellow solid was further vacuum dried at 40 °C to a constant weight to yield *t*-butyl 4-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (13.2 g, 40.1 mmol, 58.4 % yield) as a light yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.5 (br, s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.34 - 4.41 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); MS *m/e* 329.3 (M+H⁺), 273.20 (M+H⁺-*t*-butyl).

Step B: Preparation of tetrabutylammonium 4-(1-(*t*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy)-5-chloropyridin-2-olate



[00133] A one liter round bottom flask was charged with *tert*-butyl 4-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (69.2 g, 210 mmol) and pyridine (421 mL). The slurry was heated to 80 °C until all of the material dissolved to form a clear solution. At this temperature, tetrabutylammonium hydroxide solution (152 mL, 232 mmol) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residual water was azeotropically removed with toluene (3 x 300 ml). The residue was dried under high vacuum for 12 hours to give a wet solid which was used directly in the next reaction. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 - 4.60 (m, 1H), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 3.20 - 3.46 (m, 10H), 1.72 - 2.0 (m, 4H); 1.55 - 1.72 (m, 8H), 1.30 - 1.55 (m, 17H), 1.0 (t, 12H, *J* = 7.4 Hz); Anal. Calcd for C₃₁H₅₆ClN₃O₄•0.76 H₂O: C, 63.76; H, 9.93; N, 7.20; Cl, 6.07; Found: C, 63.76; H, 9.87; N, 7.09; Cl, 6.21.

15 Step C: Preparation of *tert*-butyl 4-(5-chloro-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate



[00134] A two liter round bottom flask was charged with tetrabutylammonium 4-(1-(*t*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy)-5-chloropyridin-2-olate (90 g, 158 mmol), NMP (500 mL), and 1,2-difluoro-4-(methylsulfonyl)benzene (30.3 g, 158 mmol). The mixture was heated to 80 °C under nitrogen for 12 hours. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with ethyl acetate (500 mL) and distilled water (500 mL). The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. To the residue was added 500 mL of 20% ethyl acetate in diethyl ether and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature.

The slurry was then cooled to 4 °C and stirring was continued for additional 1 hour. The solid was collected by filtration and dried under vacuum for 4 hours at 45 °C to yield *t*-butyl 4-(5-chloro-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (58 g, 70% yield) as a white solid.

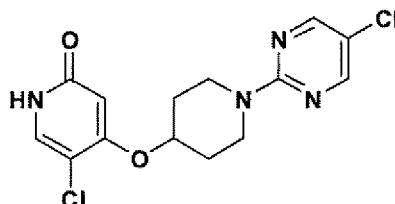
- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 – 7.89 (m, 1H), 7.61 – 7.64 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.57 – 4.63 (m, 1H), 3.59 – 3.69 (m, 2H), 3.44 – 3.55 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.83 – 2.05 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); MS *m/e* 501.2 (M+H⁺).

Step D: Preparation of Intermediate 5

- 10 **[00135]** A two liter round bottom flask was charged with *t*-butyl 4-(5-chloro-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (98 g, 196 mmol) and acetonitrile (489 mL) and slurried for 15 minutes. Methanesulfonic acid (25.4 mL, 391 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 50 °C for 2 hours. While maintaining the reaction at 50 °C, 500 mL of
- 15 ethyl acetate was added slowly via an additional funnel. After the addition was completed, the suspension was cooled to room temperature overnight and then further cooled to 0 °C for 2 hours. The product was collected by filtration, thoroughly rinsed with ethyl acetate, and dried under vacuum overnight to yield Intermediate 5 (92 g, 92% yield) as a gray solid. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.52 (br, 1H), 8.45 (br,
- 20 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 – 8.05 (m, 1H), 7.91 – 7.93 (m, 1H), 7.83 – 7.86 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.82 – 4.90 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 – 3.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.10 – 2.21 (m, 2H), 1.82 – 1.92 (m, 2H); MS *m/e* 401.1 (M+H⁺).

Preparation of Intermediate 6

- 25 5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one



- [00136]** To a 200 mL recovery flask was added triphenylphosphine (7.34 g, 28.0 mmol) and DMF (40 mL) to produce a nearly complete solution with 2-3 minutes of

stirring. To this mixture was added (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (3.80 mL, 24.00 mmol). After stirring at room temperature for 5 minutes, 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1H)-one (Gimeracil) (5.82 g, 40.0 mmol) was added. After stirring at room temperature for 5 minutes, 1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-ol (4.27 g, 20 mmol) was added. The reaction mixture was placed under a nitrogen line with a vent and placed in a 100 °C oil bath for 115 minutes. After cooling to room temperature, the clear brown reaction mixture was added to 1000 mL of ether with stirring which resulted in the formation of a tan-pink oily precipitate. To this mixture was added 500 mL of hexane. The mixture was stirred for 5 minutes and then allowed to settle for 10 minutes. The mixture was poured through a medium porosity funnel. The tan-pink solids that were retained were washed with 100 mL of ether/hexane (1/2 ratio) and dried *in vacuo* to provide 5.06 g of tan-pink solids. The clear, nearly colorless filtrate was concentrated to 54 g of a clear pale amber liquid. This material was dissolved in 500 mL of ethyl acetate and washed with 3 x 50 mL of water. The ethyl acetate solution was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated to 20.3 g of tan solids. This was combined with the 5.06 g of tan-pink solids from above and purified on a 60 mm id x 160 mm silica gel column eluting as follows:

Fraction	Volume	Solvent
A-C	0.4 L each	Methylene chloride
D	1 L	1% Methanol / methylene chloride
E	1 L	2% Methanol / methylene chloride
F	1 L	3% Methanol / methylene chloride
G	0.4 L	5% Methanol / methylene chloride
H	0.2 mL	5% Methanol / methylene chloride
1-14	125 mL	5% Methanol / methylene chloride
15-30	125 mL	25% Methanol / methylene chloride

20

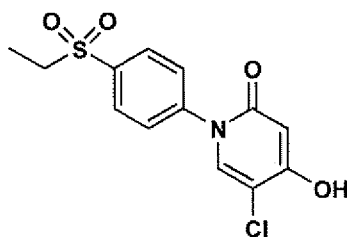
[00137] Fractions G, H, and 1-5 were combined and concentrated to provide 2.89 g (40% yield) of solid Intermediate 6. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11.39 (1 H, br

s), 8.42 (2 H, s), 7.57 (1 H, s), 6.03 (1 H, s), 4.66 - 4.91 (1 H, m), 3.87 - 4.14 (2 H, m), 3.51 - 3.81 (2 H, m), 1.85 - 2.05 (2 H, m), 1.48 - 1.75 (2 H, m); MS (ESI) 341.2 (M+H).

5

Preparation of Intermediate 7

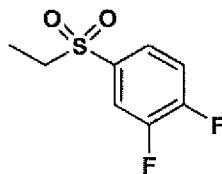
5-Chloro-1-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-one



[00138] To a 100 mL recovery flask was added 5-chloro-4-hydroxypyridin-2(1H)-one (470 mg, 3.23 mmol), copper (I) iodide (123 mg, 0.646 mmol), 1,10-phenanthroline (116 mg, 0.646 mmol), potassium carbonate (582 mg, 9.69 mmol), and DMSO (10 mL). Nitrogen was bubbled subsurface for 10 seconds and the mixture capped under nitrogen. After stirring for 5 minutes, 1-bromo-4-(ethylsulfonyl)benzene (805 mg, 3.23 mmol) was added and nitrogen was again bubbled subsurface for 10 seconds. The mixture was placed under nitrogen with a vent and placed in a 140 °C oil bath for 19 hours. After cooling to room temperature, the brown cloudy reaction mixture was added to 200 mL of ethyl acetate and washed with 4 x 50 mL of 0.2 N HCl. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to ~0.7 g of an oily, yellow-tan solid. This material was slurried in 5 mL of methylene chloride at reflux which resulted in the material becoming a yellow-tan crystalline powder. After cooling to room temperature, the suspension was filtered, washed with 2 x 1 mL of methylene chloride, and dried *in vacuo* to provide 375 mg (37% yield) of Intermediate 7 as a yellow-tan powder. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11.89 (1 H, s), 7.85 - 8.09 (3 H, m), 7.71 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 5.85 (1 H, s), 3.08 - 3.54 (2 H, m), 1.14 (3 H, t, *J*=7.1 Hz); MS (ESI) 314.1 (M+1).

Preparation of Intermediate 8

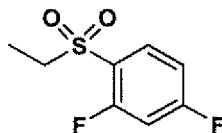
4-(Ethylsulfonyl)-1,2-difluorobenzene



[00139] To thick-walled reaction pressure tube was added 3,4-difluorobenzenethiol (1500 mg, 10.26 mmol), iodoethane (1.095 mL, 13.34 mmol), acetonitrile (20 mL), and triethylamine (1.860 mL, 13.34 mmol). The vessel was capped and heated at 80 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated. Methylene chloride was added and the mixture was washed with water three times. The organic layer was concentrated to provide crude 4-(ethylthio)-1,2-difluorobenzene which was used without further purification. This material was combined with 2-propanol (20 mL) and water (10 mL). To the mixture was added OXONE® (8388 mg, 13.7 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* and the residue was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was washed with water three times followed by saturated aqueous sodium bicarbonate and then brine. The organic layer was dried with sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give Intermediate 8 (2 g, 99% yield) as white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.67 - 7.82 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=16.22, 9.07 Hz, 1 H), 3.13 (q, J=7.70 Hz, 2 H), 1.25 - 1.32 (m, 3 H); MS (ESI) 207.1 (M+H).

20

Preparation of Intermediate 9
1-(Ethylsulfonyl)-2,4-difluorobenzene



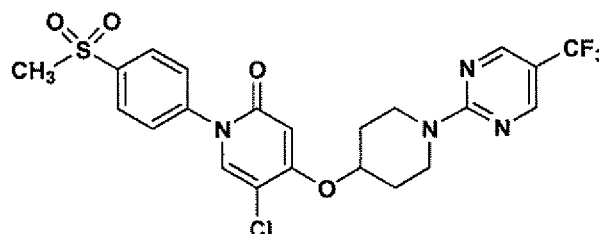
[00140] To thick-walled, reaction pressure tube was added 2,4-difluorobenzenethiol (1500 mg, 10.26 mmol), iodoethane (1.095 mL, 13.34 mmol), acetonitrile (20 mL), and triethylamine (1.860 mL, 13.34 mmol). The vessel was capped and heated at 80 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Methylene chloride was added and the

mixture was washed with water three times. The organic layer was concentrated to provide crude 4-(ethylthio)-1,3-difluorobenzene which was used without further purification. To this material (1700 mg, 9.76 mmol) in acetic acid (10 mL) was added hydrogen peroxide (30% in H₂O, 4.7 mL, 48.8 mmol). The mixture was refluxed for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was added to methylene chloride and washed with water three times. The organic layer was dried with sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give 1-(ethylsulfinyl)-2,4-difluorobenzene (1.2 g, 6.31 mmol) as white oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.69 - 7.86 (m, 1 H), 7.03 - 7.17 (m, 1 H), 6.80 - 6.94 (m, 1 H), 3.05 (dd, J=13.75, 7.15 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J=13.75, 7.15 Hz, 1 H), 1.22 (t, J=7.42 Hz, 3 H); MS (ESI) 191.1 (M+H). To a solution of 1-(ethylsulfinyl)-2,4-difluorobenzene (1100 mg, 5.78 mmol) in 2-propanol (10 mL) was added water (10 mL) and OXONE® (4622 mg, 7.52 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours.

The reaction mixture was then filtered and the filtrate was concentrated. The resulting crude material was dissolved in ethyl acetate and was washed with saturated aqueous sodium chloride twice. The organic layer was dried with sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue obtained was then purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give Intermediate 9 (600 mg, 50% yield) as a white oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 - 8.02 (1 H, m), 6.90 - 7.12 (2 H, m), 3.30 (2 H, q, J=7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.4 Hz); MS (ESI) 207.1 (M+H).

Example 1

5-Chloro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one



[00141] To a 200 mL recovery flask under nitrogen was added Intermediate 1 (2.997 g, 10.00 mmol), Intermediate 2 (2.72 g, 11.00 mmol), triphenylphosphine (3.41

g, 13.00 mmol), and THF (5 mL) to produce a tan-amber suspension. To this mixture was added (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (2.055 mL, 12.98 mmol) over 1 minute. A small amount of heat was generated and the color became dark brown. Within two minutes, most of the solids had dissolved. By 10 minutes, a thick, tan-
 5 brown precipitate had formed. After 15 minutes, 100 mL of ether was added. The thick tan suspension was stirred for 5 minutes, filtered, and the solids washed with 4 x 15 mL of ether to give 4.19 g of a tan powder. This material was loaded onto a 70 mm id x 110 mm silica gel column as a suspension and eluted as follows:

Fraction	Volume	Solvent
A	1.8 L	75% Ethyl acetate / hexane
B	0.7 L	100% Ethyl acetate
1-2	125 mL	100% Ethyl acetate
3-15	125 mL	5% Methanol / ethyl acetate

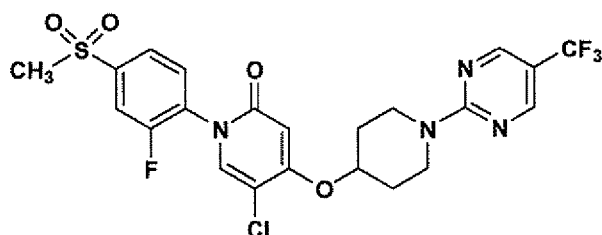
10

[00142] Fractions 1-8 were concentrated to 4.3 g of a damp, pale tan solid. This material was suspended in 50 mL of ethanol and heated to reflux, at which point only partial solubilization occurred. The suspension was then allowed to cool to room temperature and was filtered. The solids were washed with 2 x 10 mL of ethanol and
 15 2 x 10 mL of hexane followed by drying overnight under high vacuum. This provided 2.72 g (52% yield) of Example 1 as an off-white crystalline solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.85 - 2.24 (m, 18 H) 3.10 (s, 14 H) 3.92 - 4.23 (m, 18 H) 4.63 - 4.85 (m, 5 H) 6.08 (s, 5 H) 7.45 (s, 4 H) 7.64 (d, *J*=8.79 Hz, 9 H) 8.10 (d, *J*=8.35 Hz, 9 H) 8.51 (s, 8 H); MS (ESI) 529.2 (M+1).

20

Example 2

5-Chloro-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one



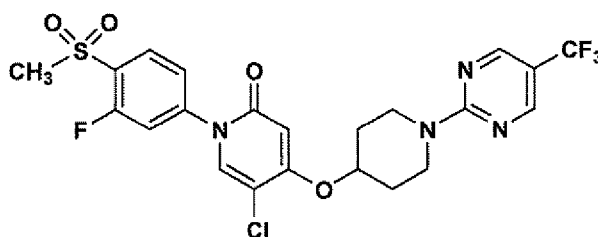
[00143] To a 4 mL vial was added a 60% oil dispersion of sodium hydride (53 mg, 1.33 mmol), DMF (10 mL), and Intermediate 3 (250 mg, 0.67 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then 1,2-difluoro-4-

- 5 (methylsulfonyl)benzene (192 mg, 1.00 mmol) was added. The mixture was heated at 100 °C for 12 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (40 mL) and washed with water three times. The organic layer was collected, dried over sodium sulfate, and filtered. The residue obtained was purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give
- 10 Example 2 (139 mg, 37% yield) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.72 (2 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.97 - 8.06 (1 H, m), 7.78 - 7.95 (2 H, m), 6.31 (1 H, s), 4.90 - 5.01 (1 H, m), 4.06 - 4.22 (2 H, m), 3.74 - 3.89 (2 H, m), 3.36 (3 H, s), 1.98 - 2.16 (2 H, m), 1.62 - 1.83 (2 H, m); MS (ESI) 547.1 (M+H).

15

Example 3

5-Chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one

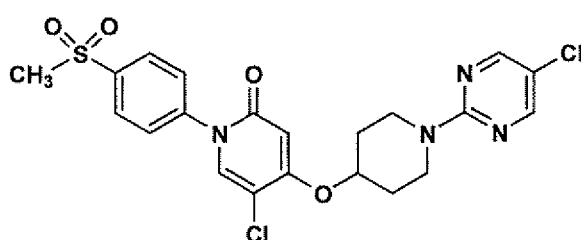


- [00144] A mixture of a 60% oil dispersion of sodium hydride (34 mg, 0.87 mmol),
- 20 Intermediate 3 (216 mg, 0.58 mmol), and DMF (10 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. 2,4-Difluoro-1-(methylsulfonyl)benzene (144 mg, 0.75 mmol) was added and the mixture was heated at 100 °C for 16 hours. After cooling to room temperature, the crude mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water three times. The organic layer was dried with sodium sulfate, filtered, and

concentrated. The residue obtained was purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give Example 3 (80 mg, 25% yield) as yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2 H), 8.10 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H), 7.32 - 7.49 (m, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 3.99 - 4.19 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 1.91 - 2.16 (m, 4 H); MS (ESI) 547.2 (M+H).

Example 4

5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one



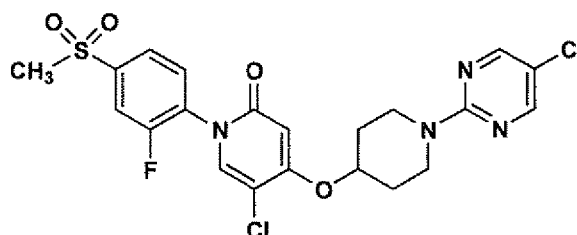
10

[00145] To a 2 dram vial was added Intermediate 1 (276 mg, 0.92 mmol), Intermediate 4 (206 mg, 0.96 mmol) and triphenylphosphine (314 mg, 1.20 mmol) followed by THF (3 mL) to produce a thin suspension. To this mixture was added (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (0.19 mL, 1.20 mmol) over ten seconds. All solids appeared to have dissolved although the reaction was a turbid yellow-brown mixture. Approximately 3.5 minutes after the addition of (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate, a thick tan-yellow precipitate had formed. After 48 minutes from the addition of (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate, ether (5 mL) was added. The mixture was stirred for 5 minutes, filtered, and the solids were washed with 3 x 2 mL of ether. The tan powder obtained after drying *in vacuo* (330 mg) was suspended in 4 mL of ethanol at reflux. Much of the solids did not dissolve. The mixture was cooled to room temperature. The solids were isolated by filtration and were washed with 2 x 1 mL of ethanol followed by 2 x 1 mL of hexane. Drying *in vacuo* gave Example 4 (256 mg, 54%) as a pale tan powder. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.25 (2 H, s), 8.09 (2 H, d, *J*=8.3 Hz), 7.63 (2 H, d, *J*=8.3 Hz), 7.44 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.58 - 4.79 (1 H, m), 3.96 - 4.10 (2 H, m), 3.83 - 3.96 (2 H, m), 1.83 - 2.15 (4 H, m); MS (ESI) 495.0 (M+H).

25

Example 5

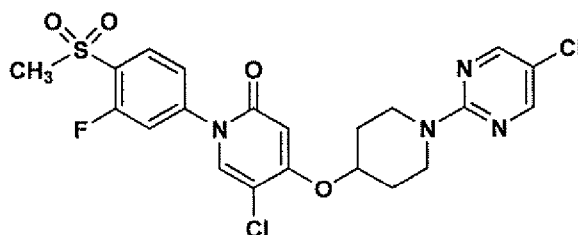
5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one



- 5 [00146] A two liter round bottom flask was charged with Intermediate 5 (100 g, 201 mmol), NMP (501 mL), 2,5-dichloropyrimidine (30.0 g, 201 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (70.3 mL, 402 mmol). This mixture was heated at 70 °C for 6 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (500 mL) and then washed with saturated aqueous sodium
- 10 bicarbonate (500 mL). The organic layer was separated and concentrated *in vacuo* at room temperature to obtain a crude oil (~400 g). The oil was transferred to two liter 3-necked flask with minimal NMP (50 mL) rinse and heated to 80 °C. To this mixture was added 500 mL of ethanol slowly via an additional funnel while keeping internal temperature at 80 °C. After the addition of 150 mL ethanol, precipitates gradually
- 15 formed. The suspension was stirred at 80 °C for 40 minutes and then cooled to room temperature overnight. The suspension was further slowly cooled to 0 °C and then kept at 0 °C for 1.5 hours. After filtration, the filtering cake was washed with 4 °C ethanol (2 x 200 mL). The filtering cake was dried under vacuum for 2 hours and then vacuum dried overnight at 45 °C to yield 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-
- 20 yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one (68.9 g, 67%) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (s, 2H), 7.82 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.72 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.65 – 4.73 (m, 1H), 3.89 – 4.12 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.95 – 2.17 (m, 4H); MS *m/e* 513.2 (M+H⁺); Anal. Calcd for C₂₁H₉N₄O₄Cl₂FS: C, 49.03; H, 3.78; N, 10.86; S, 6.18; Cl, 13.89; F, 3.66. Found: C,
- 25 49.17; H, 3.67; N, 10.86, S, 6.15, Cl, 14.02, F, 3.88.

Example 6

5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one



5 Step A. Preparation of *tert*-butyl 4-(5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate

[00147] A suspension of *tert*-butyl 4-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (400 mg, 1.22 mmol), sodium hydride (60 wt% in mineral oil, 58 mg, 1.5 mmol) and DMF (8 mL) was purged with argon and then

10 stirred at room temperature for 20 minutes. To the reaction was added 2,4-difluoro-1-(methylsulfonyl)benzene (351 mg, 1.83 mmol) and then heated at 130 °C for 1 hour.

The resulting mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated *in vacuo* to a brown oil. The oil was purified by flash chromatography (SiO₂, 0 to 100% EtOAc in CH₂Cl₂) to yield 321 mg of the desired

15 product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H) 6.01 (s, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H). MS (ESI) 445 (M-56+H).

20 Step B. Preparation of 5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one hydrochloride salt

[00148] A mixture of *tert*-butyl 4-(5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.599 mmol) and hydrogen chloride (37% in H₂O, 5 mL) was stirred for 15 min and then

25 concentrated *in vacuo* to yield 261 mg of the desired product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (br s, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=10.92, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.80

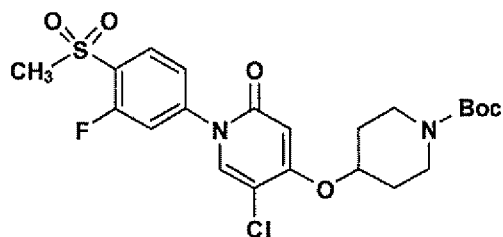
- 4.91 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 4 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H). MS (ESI) 401 (M+H).

Step C. Example 6

- 5 **[00149]** A suspension of 5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one hydrochloride salt (260 mg, 0.595 mmol), potassium carbonate (205 mg, 1.49 mmol) and 5-chloro-2-iodopyrimidine (172 mg, 0.713 mmol) in dry DMSO (5 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer
- 10 was concentrated *in vacuo* to a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography (SiO₂, 0 to 100% EtOAc in CH₂Cl₂) to yield 228 mg of Example 6 as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H). MS (ESI) 513
- 15 (M+H).

[00150] Alternatively, Example 6 may be prepared as follows:

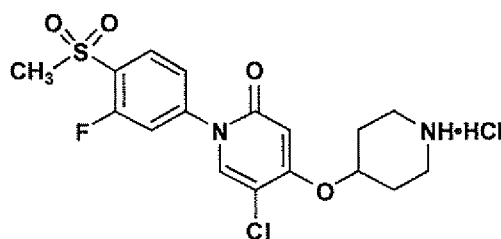
- Step A. Preparation of *tert*-butyl 4-(5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate
- 20



- [00151]** A suspension of *tert*-butyl 4-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (400 mg, 1.22 mmol), sodium hydride (60 % wt in mineral oil, 58 mg, 1.5 mmol) and DMF (8 mL) was purged with Argon and then
- 25 stirred at room temperature for 20 min. To the reaction was added 2,4-difluoro-1-(methylsulfonyl)benzene (351 mg, 1.83 mmol) and then heated at 130 °C for 1 hour. The resulting mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated *in vacuo* to a brown oil. The oil was purified by flash

chromatography (SiO₂, 0 to 100% EtOAc in CH₂Cl₂) to yield 321 mg of the desired product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H) 6.01 (s, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H). MS (ESI) 445 (M-56+H).

Step B. Preparation of 5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one hydrochloric acid salt



10 [00152] A mixture of *tert*-butyl 4-(5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yloxy)piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.599 mmol) and hydrogen chloride (37% in H₂O, 5 mL) was stirred for 15 min and then concentrated *in vacuo* to yield 261 mg of the desired product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (br. s., 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=10.92, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.80 - 4.91 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 4 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H). MS (ESI) 401 (M+H).

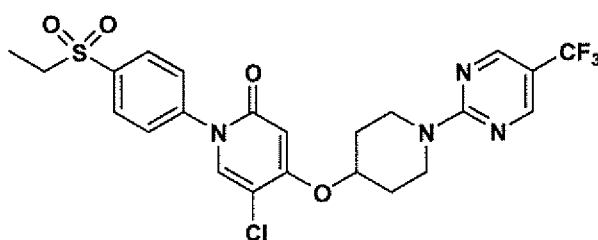
Step C. Example 6

20 [00153] A suspension of 5-chloro-1-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one hydrochloric acid salt (260 mg, 0.595 mmol), potassium carbonate (205 mg, 1.49 mmol) and 5-chloro-2-iodopyrimidine (172 mg, 0.713 mmol) in dry DMSO (5 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated *in vacuo* to a light yellow oil. The oil was purified by flash chromatography (SiO₂, 0 to 100% EtOAc in CH₂Cl₂) to yield 228 mg of Example 6 as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 3.86 - 3.96

(m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H). MS (ESI) 513 (M+H).

Example 7

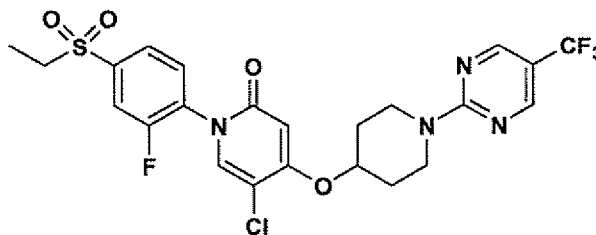
5 5-Chloro-1-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one



[00154] To a mixture of Intermediate 7 (100 mg, 0.319 mmol), Intermediate 2 (87 mg, 0.351 mmol), and triphenylphosphine (109 mg, 0.414 mmol) was added THF (1 mL) to give a tan-brown suspension. (E)-Diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (0.066 mL, 0.414 mmol) was added and all solids dissolved within 10 seconds. By 3 minutes from the addition of the (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate, a thick tan precipitate had formed. After 10 minutes, 3 mL of ether was added. The suspension was stirred for one minute, filtered, and washed with 3 x 1 mL ether. The solids were dried *in vacuo* to give 121 mg of a tan powder. To this solid was added 2 mL of ethanol and the mixture was heated briefly at reflux at which point not all was soluble. After allowing this mixture to cool to room temperature, it was filtered and the solids were washed with 2 x 0.5 mL of ethanol and 2 x 1 mL of hexane. The solids were dried *in vacuo* to yield 98 mg (57% yield) of Example 7 as an off-white powder. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.51 (2 H, s), 8.05 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 7.63 (2 H, d, *J*=8.8 Hz), 7.45 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.74 (1 H, br. s.), 3.94 - 4.21 (4 H, m), 3.16 (2 H, q, *J*=7.1 Hz), 1.91 - 2.17 (4 H, m), 1.35 (3 H, t, *J*=7.4 Hz); MS (ESI) 543.1 (M+1).

Example 8

25 5-Chloro-1-(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one

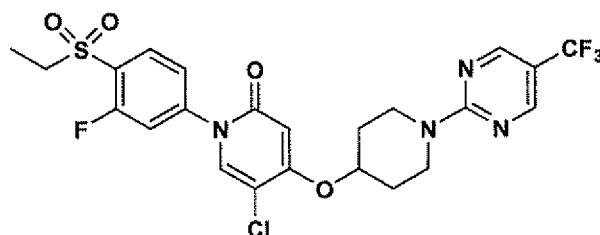


[00155] To a 250 mL round bottom flask was added Intermediate 3 (3.00 g, 8.01 mmol) and DMF (60 mL) to produce a suspension. To this mixture was added a 60% oil dispersion of sodium hydride (432 mg, 10.81 mmol). The mixture was stirred for 5 30 minutes under an atmosphere of nitrogen during which time it became a clear yellow solution. To this solution was added Intermediate 8 (1816 mg, 8.81 mmol). The mixture was then heated under nitrogen at 120 °C for 12 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was added to ethyl acetate (600 mL) and washed with water (4 x 200 mL). The ethyl acetate was dried with sodium sulfate, 10 filtered, and concentrated to a yellow oil. This material was dissolved in methylene chloride and purified by flash chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give Example 8 (2.85 g, 62% yield) as a white solid. A number of samples of this material, prepared in the same way, were combined to give 4.0 g of material. The 4.0 g of material was added to ethanol (140 mL) and heated to reflux at 15 which point only a very small amount of insoluble matter remained. The hot solution was filtered through a medium porosity sintered glass funnel and the funnel rinsed with 10 mL of hot ethanol. The hot filtrate began to crystallize immediately. Upon heating the filtrate to reflux, most of the solids dissolved. This mixture was allowed to cool to room temperature and then stirred for two hours. The mixture was filtered, 20 washed with room temperature ethanol (2 x 15 mL) and hexane (25 mL), and the solids were dried *in vacuo*. This yielded 3.18 g of an off-white solid. The main portion of this material (3.17 g) was heated to reflux in ethanol (130 mL), allowed to cool to room temperature, and then stirred overnight. The mixture was filtered, washed with room temperature ethanol (2 x 15 mL) and hexane (25 mL), and the 25 solids were dried *in vacuo*. This recrystallization provided 2.91 g of an off-white, fine powder. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.51 (2 H, s), 7.84 (2 H, dd, *J*=7.1, 4.9 Hz), 7.57 - 7.70 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 6.07 (1 H, s), 4.74 (1 H, t, *J*=3.3 Hz), 3.96 - 4.19 (4

H, m), 3.18 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 1.91 - 2.16 (4 H, m), 1.37 (3 H, t, $J=7.4$ Hz); MS (ESI) 561.2 (M+H).

Example 9

5 5-Chloro-1-(4-(ethylsulfonyl)-3-fluorophenyl)-4-(1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-2(1H)-one

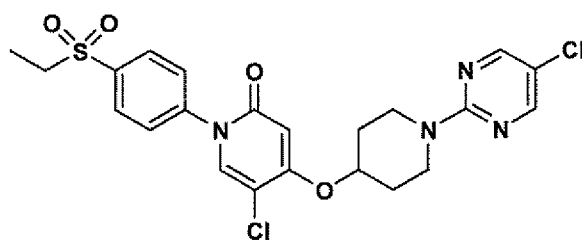


[00156] A mixture of Intermediate 3 (91 mg, 0.242 mmol) and a 60% oil dispersion of sodium hydride (10.67 mg, 0.267 mmol) in DMF (1.5 mL) was stirred
 10 for 20 minutes. Intermediate 9 (50 mg, 0.242 mmol) was added and the mixture was
~~heated at 100 °C for 10 hours. After cooling to room temperature, water (3mL) was~~
 added to the reaction mixture. This mixture was then extracted with ethyl acetate. The extract was concentrated and the resulting residue was purified by flash
 chromatography (silica gel, 0-100% ethyl acetate/hexane) to give Example 9 (24 mg,
 15 17% yield) as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.50 (s, 2 H), 8.07 (t, $J=7.97$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.49 (m, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 3.96 - 4.14 (m, 4 H), 3.35 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H), 1.93 - 2.12 (m, 4 H), 1.36 (t, 3 H); MS (ESI) 561.1 (M+H).

20

Example 10

5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one

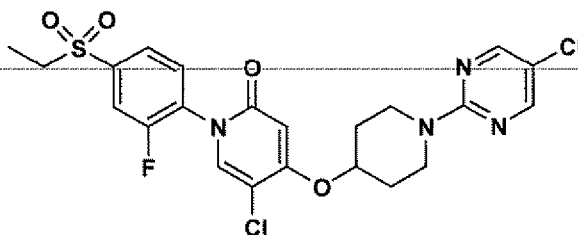


[00157] To a suspension of Intermediate 7 (50 mg, 0.16 mmol), Intermediate 4 (41 mg, 0.19 mmol), and triphenylphosphine (50.2 mg, 0.19 mmol) in THF (1.5 mL) was added (E)-diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (0.030 mL, 0.19 mmol). After stirring at room temperature for two hours, ether (2 mL) was added to the reaction mixture. A white precipitate formed and was collected by filtration to provide Example 10 (33 mg, 40% yield) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.27 - 8.40 (m, 2 H), 8.00 - 8.11 (m, 2 H), 7.62 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.65 - 4.80 (m, 1 H), 3.87 - 4.33 (m, 4 H), 3.05 - 3.23 (m, 2 H), 1.97 - 2.15 (m, 4 H), 1.34 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H); MS (ESI) 509.1 (M+H).

10

Example 11

5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenyl)pyridin-2(1H)-one

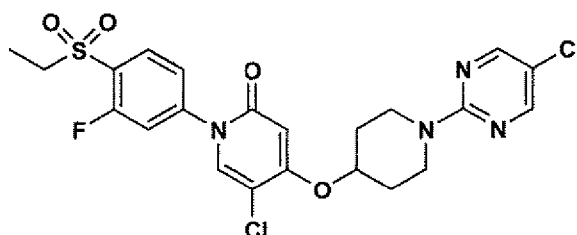


15 [00158] A mixture of Intermediate 6 (30 mg, 0.09 mmol) and a 60% oil dispersion of sodium hydride (7 mg, 0.18 mmol) in DMF (0.4 mL) was stirred for 20 minutes. Intermediate 8 (27 mg, 0.132 mmol) was added and the reaction was heated at 110 °C for 12 hours. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture followed by extraction with ethyl acetate twice. The combined extracts were concentrated. The residue was dissolved in methanol and purified by preparative HPLC (C₁₈ column; 40-100% methanol in water containing 0.05% trifluoroacetic acid) to give Example 11 (8 mg, 16% yield) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.25 (s, 2 H), 7.83 (s, 2 H), 7.55 - 7.68 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 3.80 - 4.07 (m, 4 H), 3.17 (d, *J*=7.70 Hz, 2 H), 1.87 - 2.11 (m, 4 H), 1.36 (t, 3 H); MS (ESI) 527.0 (M+1).

25

Example 12

5-Chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(4-(ethylsulfonyl)-3-fluorophenyl)pyridin-2(1H)-one



[00159] To a suspension of Intermediate 6 (50 mg, 0.13 mmol) in DMF in a 4 mL vial was added a 60% oil dispersion of sodium hydride (7.9 mg, 0.20 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes. Intermediate 9 (27 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was heated at 110 °C for 12 hours. After cooling the mixture to room temperature, it was diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with water three times. The organic layer was concentrated. The residue obtained was dissolved in methanol (4 mL) and was purified by preparative HPLC (C₁₈ column; 40-100% methanol in water containing 0.1% TFA) to give Example 12 as a white solid (11 mg, 16%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.44 (s, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 1 H), 7.80 (d, J=12.65 Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.84 - 5.00 (m, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 3.60 - 3.73 (m, 2 H), 3.47 (d, J=7.70 Hz, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.19 (t, J=7.42 Hz, 3 H); MS (ESI) 527.3 (M+H).

Example 13

Crystal Forms of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one

[00160] Various crystal forms of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base were prepared and characterized as described below.

PROCEDURES FOR CHARACTERIZING THE FORMS

Single Crystal Data

[00161] Data were collected on a Bruker-Nonius (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) CAD4 serial diffractometer. Unit cell

parameters were obtained through least-squares analysis of the experimental diffractometer settings of 25 high-angle reflections. Intensities were measured using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) at a constant temperature with the θ -2 θ variable scan technique and were corrected only for Lorentz-polarization factors. Background counts were collected at the extremes of the scan for half of the time of the scan. Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 system using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the HKL2000 software package (Otwinowski, Z. et al. in *Macromolecular Crystallography*, Vol. 276, pp. 307-326, Carter, W.C., Jr. et al., eds., Academic, NY (1997)) in the Collect program suite. (Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998.) Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-AXS APEX2 CCD system using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the APEX2 software package/program suite (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA).

[00162] When indicated, crystals were cooled in the cold stream of an Oxford cryo system (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986)) during data collection.

[00163] The structures were solved by direct methods and refined on the basis of observed reflections using either the SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Scattering factors, including f' and f'' , in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography", Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1, Kynoch Press, Birmingham, England (1974)) software package with minor local modifications or the crystallographic packages MAXUS (maXus solution and refinement software suite: Mackay, S. et al., maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data or SHELXTL⁴. The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ while $R_w =$

$[\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogens were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied.

5

X-ray Powder Diffraction Data (PXRD)

[00164] PXRD data were obtained using a Bruker C2 GADDS . The radiation was Cu K α (40 KV, 40mA). The sample-detector distance was 15 cm. Powder samples were placed in sealed glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was
 10 rotated during data collection. Data were collected for $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ with a sample exposure time of at least 1000 seconds. The resulting two-dimensional diffraction arcs were integrated to create a traditional 1-dimensional PXRD pattern with a step size of 0.02 degrees 2θ in the range of 3 to 35 degrees 2θ .

15 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

[00165] DSC experiments were performed in a TA INSTRUMENTS® model Q1000 or 2920. The sample (about 2-6 mg) was weighed in an aluminum pan and recorded accurately recorded to a hundredth of a milligram, and transferred to the DSC. The instrument was purged with nitrogen gas at 50mL/min. Data were
 20 collected between room temperature and 300 °C at 10 °C/min heating rate. The plot was made with the endothermic peaks pointing down.

Thermal Gravimetric Analysis (TGA)

[00166] TGA experiments were performed in a TA INSTRUMENTS® model
 25 Q500 or 2950. The sample (about 10-30 mg) was placed in a platinum pan previously tared. The weight of the sample was measured accurately and recorded to a thousandth of a milligram by the instrument. The furnace was purged with nitrogen gas at 100 mL/min. Data were collected between room temperature and 300 °C at 10 °C/min heating rate.

30

PREPARATION AND ANALYSIS OF THE FORMS

[00167] The unit cell data and other properties for these examples are presented in Table 1. The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis. A detailed account of unit cells can be found in Chapter 3 of Stout et al., *X-Ray Structure Determination: a Practical Guide*, MacMillan Co., New York (1968).

[00168] Fractional atomic coordinates for Examples 13a and b, and the conditions at which they were measured are presented in Tables 2 and 3.

[00169] Additionally, characteristic powder X-ray diffraction peak positions (degrees $2\theta \pm 0.1$)@ RT for Examples 13a, b, c, d, and e are presented in Table 4, all of which are based on high quality patterns collected with a diffractometer (CuK α) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard.

[00170] Finally, Figures 1, 2, 3, 4, 5 and 6 present PXRD patterns for Examples 13a, b, c, e, d and f. Figures 8 and 10 disclose the TGA of Examples 13b and 13f, respectively. Figures 7 and 9 disclose the DSC of Examples 13b and 13f, respectively.

Form Preparation, PXRD, DSC and TGA Characterization

[00171] Example 13a, Form A.5-1: 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, was suspended at concentration in excess of 150 mg/mL in acetone. The suspension was allowed to equilibrate at room temperature to provide a somewhat thin suspension. Part of the suspension was filtered and both the filtrate and the suspension were refrigerated at 5 °C to provide crystals of the hemi-acetone solvate. Form A.5-1 free base was characterized by a PXRD pattern which matches the simulated pattern generated from the single crystal structure data.

[00172] Example 13b, Form N-2: 1 g of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base was dissolved in 10 mL of water-free EtOAc at 77 °C. The solution was cooled to 70 °C. 10 mg of seeds of N-2 were added. To the slurry, 18 mL of n-heptane was added over 1 hour with a syringe pump. The slurry was cooled from 70 °C to 20 °C over 1 hour, and agitated at 20 °C overnight. The solid was isolated by filtration, washed with 3 mL of n-heptane, dried at 50 °C in a vacuum oven overnight. Form N-

2 is 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, a neat form (without additional molecules of water or solvent). Form N-2 was characterized by a DSC thermogram having an endothermic onset typically ca. 232 °C, at higher temperatures other events may ensue. Form N-2 was characterized by a PXRD pattern which matches the simulated pattern generated from the single crystal structure data. Form N-2 was also characterized by a TGA curve having negligible weight loss at up to ca. 200 °C and in agreement with the single-crystal structure.

[00173] Example 13c, Form AN.5-1: A suspension of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, at ~200 mg/mL was prepared in acetonitrile and allowed to equilibrate at room temperature to provide a somewhat thin suspension. Part of the suspension was filtered and both the filtrate and the suspension were refrigerated at 5 °C to provide crystals of the hemi-acetonitrile solvate.

[00174] Example 13d, E.5-1: 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base was crystallized from a solution of ethanol and heptane.

[00175] Example 13e, Form IPA.5-1: 40 mg of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base was slurried in <1mL of isopropyl alcohol. The slurry was gently heated to dissolve the remaining solid. The solution was cooled to RT and allowed to slowly evaporate until crystals were observed.

[00176] Example 13f, P-6: 200 mg of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base was taken up in 10 mL of tetrahydrofuran. The solution was heated to 50 °C to fully dissolve all of the 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base. 100 mL of n-heptane was cooled to 30 °C and then the 4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base/THF solution was added in less than 10 seconds. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with about 5 mL of n-heptane and then dried under reduced

pressure to yield the material P-6. The material P-6 was characterized by a DSC thermogram having an endothermic onset between ca. 80 °C to 120 °C, at higher temperatures other events may ensue. The material P-6 was characterized by a TGA curve having a weight loss of ca.12.3% up to ca. 150 °C.

- 5 **[00177]** Example 13g, SC-3: 5.01 g of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base was taken up in a mixture of 2.68 g of salicylic acid in 80 mL ethanol. ~100 mg of salicylic acid salt seeds of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base were added
10 and the resulting slurry was heated to 50°C where it stirred for about 16 hours. After this time, the solid was isolated by filtration, washed with 75 mL of ethanol and then dried in a vacuum oven for about 48 hours to yield Form SC-3.

- [00178]** Example 13h, BZ-3: ~50 mg of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free
15 base was slurried in 2 mL of .25 M benzoic acid in ethanol. Seeds of co-crystals of form SC-3 were added. The mixture was heated to 50° C where the slurry was stirred for about 48 hours. After this time, the resulting slurry was analyzed by PXRD and proton NMR, which indicated the presence of co-crystals of forms SC-3 and BZ-3. Form BZ-3 was collected by filtration from the slurry to yield Form BZ-3.

Table 1
Unit Cell Parameters

Example	Form	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z
13a	A.5-1	25	9.575(2)	11.414(2)	11.428(2)	87.624(9)	83.785(9)	79.49(1)	2
13b	N-2	25	10.951(2)	11.455(2)	17.920(2)	90	95.865(8)	90	4
13c	AN.5-1	25	9.620(2)	11.469(3)	11.289(3)	85.84(1)	84.14(1)	79.71(1)	2
13d	E.5-1	25	9.612(1)	11.330(2)	11.332(2)	88.711(6)	84.482(9)	79.118(9)	2
13e	IPA.5-1	25	9.538(1)	11.345(2)	11.595(2)	89.523(6)	83.94(1)	79.59(1)	2
13g	SC-3	25	10.0602(4)	10.3671(4)	14.9367(9)	103.612(3)	100.089(3)	104.309(2)	2
13h	BZ-3	25	10.085(2)	10.393(2)	14.757(4)	103.568(9)	99.422(8)	105.25(1)	2

Table 1 (continued)

Unit Cell Parameters

Example	V _m	Sg	R	D _{calc}
13a	610	P $\bar{6}$ 1	0.047	1.476
13b	559	P2 ₁ /c	0.044	1.525
13c	609	P $\bar{6}$ 1	0.050	1.457
13d	603	P $\bar{6}$ 1	0.042	1.477
13e	614	P $\bar{6}$ 1	0.045	1.471
13g	711	P $\bar{6}$ 1	0.029	1.522
13h	704	P $\bar{6}$ 1	0.039	1.499

The variables used in Table 1 are defined below:

5 T = temperature in Centigrade for the crystallographic data;

Z = number of drug molecules per asymmetric unit;

V_m = V (unit cell) / (Z drug molecules per cell);

sg = space group;

R = residual index ($I > 3\sigma(I)$); and

10 d_{calc} = calculated crystal density.

Table 2

Fractional Atomic Coordinates for Example 13a, Form A.5-1, at T= 25 °C

Atom	x	y	Z	Atom	x	y	z
S1	1.13374	-0.2169	0.80291	C30	0.3621	0.9496	0.09716
Cl2	0.54743	0.5327	0.83243	C31	0.3527	1.0704	0.10576
Cl3	0.24737	1.17145	0.01993	C32	0.6729	0.8773	0.3969
N4	0.83684	0.27374	0.68828	C33	1.272	-0.2343	0.6888
O5	0.6526	0.61583	0.60375	C34	1.0186	0.4614	0.9539
F6	0.80225	0.07827	0.56904	O35	1.0397	0.3945	0.8718
O7	0.98475	0.25822	0.51796	C36	0.8663	0.5127	0.9935
N9	0.595	0.8385	0.30754	H33A	1.23356	-0.2369	0.61499
N10	0.5153	1.0328	0.2515	H33B	1.33708	-0.3071	0.70145

Atom	x	y	Z	Atom	x	y	z
C11	0.7195	0.5046	0.6241	H33C	1.32159	-0.1683	0.68754
N12	0.4407	0.87201	0.16221	H27	1.10568	0.00687	0.90781
C8	0.9017	0.15453	0.72147	H19	0.94098	-0.1195	0.63348
C13	0.8856	0.05898	0.65699	H18	0.99441	0.20103	0.8599
C14	0.7357	0.34098	0.76488	H14	0.70497	0.30857	0.84012
C15	0.6768	0.4527	0.73543	H16	0.84967	0.46876	0.47342
C16	0.8212	0.43747	0.54976	H29	0.7871	0.65411	0.4647
C17	0.889	0.31944	0.5796	H26A	0.50188	0.65627	0.4249
C18	0.9828	0.13564	0.81385	H26B	0.6314	0.55695	0.3828
C19	0.9527	-0.0552	0.68092	H21A	0.55211	0.82646	0.54212
C20	0.5156	0.91685	0.23859	H21B	0.70969	0.82744	0.5671
C21	0.6506	0.80633	0.51148	H28A	0.57027	0.692	0.22915
O22	1.1937	-0.214	0.91181	H28B	0.72779	0.68967	0.25629
O23	1.0458	-0.302	0.7898	H32A	0.77305	0.86479	0.3707
C24	1.0371	-0.0723	0.77362	H32B	0.63878	0.96056	0.41064
C25	0.431	1.10856	0.1848	H30	0.30902	0.92182	0.04073
C26	0.6018	0.64039	0.3979	H25	0.42609	1.19284	0.19124
C27	1.0509	0.0211	0.84145	H36A	0.8232	0.55762	0.92973
C28	0.6291	0.7112	0.2859	H36B	0.81533	0.44929	1.01757
C29	0.6872	0.67504	0.49064	H36C	0.86319	0.56425	1.05842

Table 3

Fractional Atomic Coordinates for Example 13b, Form N-2, at T= 25 °C

Atom	x	y	Z	Atom	x	y	z
Cl1	0.86027	-0.0535	0.03838	C27	0.4067	-0.3959	0.04841
S2	0.80743	0.65016	0.28459	C28	0.5246	-0.3261	0.04582
Cl3	-0.1221	-0.5168	-0.1537	C29	0.0028	-0.3574	-0.0623
F4	0.55509	0.32858	0.1507	O30	0.7846	0.71873	0.21817
O6	0.63209	-0.1518	0.07863	C31	0.1108	-0.5244	-0.0853

Atom	x	y	Z	Atom	x	y	z
O7	0.57348	0.13963	0.26131	C32	0.0038	-0.4627	-0.0971
C9	0.662	-0.0568	0.12021	C33	0.6959	0.684	0.34384
N10	0.29855	-0.3261	0.02283	H33A	0.70516	0.76375	0.35989
N11	0.09381	-0.3115	-0.0205	H33B	0.7057	0.63351	0.38679
C12	0.6592	0.3585	0.19311	H33C	0.61568	0.67307	0.31778
N5	0.72625	0.15622	0.18479	H14	0.60814	0.52726	0.20393
C8	0.7484	0.2744	0.21022	H15	0.94768	0.44195	0.30658
C13	0.7685	0.0044	0.10187	H17	0.92015	0.24928	0.26365
C14	0.6731	0.4723	0.2167	H16	0.86712	0.15028	0.119
C15	0.8733	0.4202	0.27682	H25	0.53269	-0.0574	0.19289
C16	0.79685	0.1088	0.13306	H28A	0.53407	-0.3085	-0.0057
C17	0.8567	0.3063	0.25223	H28B	0.59354	-0.3713	0.06684
C18	0.7822	0.5013	0.25912	H19	0.51264	-0.2262	0.14093
C19	0.5187	-0.2126	0.08858	H23A	0.40236	-0.0718	0.08336
O20	0.92398	0.65714	0.32632	H23B	0.41431	-0.1283	0.00475
C21	0.1972	-0.3751	-0.0143	H26A	0.22043	-0.1731	0.04195
C22	0.6285	0.0951	0.21155	H26B	0.28421	-0.2317	0.11479
C23	0.407	-0.1441	0.05672	H27A	0.40174	-0.4183	0.09963
N24	0.2093	-0.4822	-0.0437	H27B	0.40991	-0.4645	0.01797
C25	0.5993	-0.0136	0.17587	H31	0.11339	-0.6003	-0.1077
C26	0.2911	-0.216	0.06277	H29	-0.0794	-0.3159	-0.068

Table 4

[00179] Characteristic powder X-ray diffraction peak positions (degrees $2\theta \pm 0.1$)@ RT for Examples 13a, b, d, c, d, and e based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuK α) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other
5 suitable standard.

Exp 13a	Exp 13b	Exp 13c	Exp 13d	Exp 13e
16.9	9.9	10.8	15.7	15.4
21.8	11.2	18.3	16.9	16.0
23.0	12.2	22.4	18.3	17.0
	13.5	25.8	18.5	19.3
	14.4		23.1	
	17.5			

ASSAY(S) FOR GPR119 G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR ACTIVITY

[00180] The *in vitro* modulation of recombinant human GPR119 was determined
10 as follows.

Tet-inducible cAMP Assay

[00181] A human-mouse chimeric GPR119 expression construct encoding 3 copies of the FLAG epitope tag, the first 198 amino acids of human GPR119 and the C-
15 terminal 137 amino acids of the mouse receptor was cloned into a tetracycline inducible vector pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen #V6520-20), which includes a hygromycin-resistance marker. Tightly controlled receptor expression was achieved by stable integration of this construct into the genome of a specific host cell line, Flp-In-T-Rex-HEK293, expressing the tetracycline repressor (Invitrogen). Once a stable
20 hygromycin-resistant cell line was generated, the cells were maintained at 37 °C in a humidified 5% CO₂ atmosphere in culture medium consisting of Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Invitrogen #11960) supplemented with 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum, 200 µg/ml hygromycin B, and 15 µg/ml blasticidin.

- [00182] Forty-eight hours prior to the cAMP accumulation assay, cells stably expressing the chimeric human/mouse GPR119 construct were seeded at a density of 4×10^3 cells/well in 384 well poly-D-lysine coated solid white plates (BD #35-6661) and grown at 37 °C in a humidified 5% CO₂ atmosphere in culture medium
- 5 supplemented with 1 µg/ml tetracycline to induce expression of the receptor. On the day of the assay, medium was removed and cells were incubated for 50 min. at 37 °C in a humidified 5% CO₂ atmosphere in 20 µl/well of assay buffer (phosphate-buffered saline with Ca²⁺ and Mg²⁺, 12 mM glucose, 0.1 mM isobutyl-methyl-xanthine, 0.1% fatty-acid free bovine serum albumin) with the desired concentration of compound
- 10 added from a concentrated stock dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to give a final concentration of 1% DMSO in the assay. cAMP accumulation was measured using the CisBio homogeneous time resolved fluorescence (HTRF) assay kit (#62AM2PEC) following the manufacturer's protocol. Briefly, 10 µl each of the cAMP-HTRF fluorescence detection reagents were added to each well, and the
- 15 samples were incubated for 40 min. at room temperature. Fluorescence was excited at 320 nm and measured at 665 and 620 nm using the Envision instrument (Perkin Elmer), the fluorescence ratio of 665/620 was calculated and converted to nanomolar concentrations of cAMP in each well by interpolation from a cAMP standard curve. The concentration-response curves and EC₅₀ values were calculated with a four
- 20 parameter logistic curve fit equation utilizing Excel/XLfit software (Microsoft and IDBS). The EC₅₀ value was calculated as the concentration of agonist which increased the cAMP concentration to a value halfway between the baseline and the maximum.
- [00183] Compounds of the present invention were tested in the Tet-inducible
- 25 cAMP assay described immediately above and the results shown in Table 5 below were obtained.

Table 5

Example	GPR119 EC ₅₀ (nM)
1	8
2	12

Example	GPR119 EC ₅₀ (nM)
3	7
4	5
5	3
6	4
8	8
9	13
10	2
11	6

Mouse Oral Glucose Tolerance Test

[00184] Twenty four (24) male C57BL/6J mice (8-10 weeks old, average weight 28 g) were randomized into 4 groups (1 mouse/cage) of 6 mice per group based on fed plasma glucose and body weight. Prior to initiating the study, mice were fasted overnight and the next morning they were weighed and placed in the experimental lab. After 30 min in the environment, the mice were bled via tail tip at -60 min and immediately given their first oral administration of vehicle (40% PEG400, 10% Cremophor EL, 50% water) or compound solutions (5 ml/kg). At time 0 the mice were bled and given 50% glucose (2 g/kg) to initiate the oral glucose tolerance test (oGTT). The mice were bled 30, 60 and 120 min after the glucose load. Blood samples were drawn into potassium EDTA, placed on ice during the study and subsequently centrifuged for 10 min at 3000 rpm at 4 °C. Plasma samples were diluted 11-fold for glucose analysis in the COBAS MIRA® System (Roche Diagnostics). Area under the curve was calculated from the plasma glucose time course data using the trapezoid rule with fasting plasma glucose as the baseline (GraphPad Prism Software). The statistical significance of the changes in the glucose AUCs resulting from the different treatments was determined by one-way ANOVA followed by Dunnett's test using the vehicle group as the control (JMP software, release 5.1.2).

[00185] Find below in Table 6 data for compared compounds (See WO 2009/012275 A1). The comparative data shows the unexpected significant reduction

in plasma glucose at significantly lower doses of the compounds of the present invention.

Table 6

Comparative *In vivo* Data

Compound	Minimally efficacious Dose (mg/kg)	Glucose Lowering (%)
Example 3 WO 2009/012275 A1	30	-29%
Example 142 WO 2009/012275 A1	1	-33%
Example 190 WO 2009/012275 A1	10	-18%
Example 224 WO 2009/012275 A1	0.3	-30%
Example 229 WO 2009/012275 A1	1	-20%
Example 265 WO 2009/012275 A1	3	-25%
Example 268 WO 2009/012275 A1	3	-23%
Example 1 Present Invention	0.1	-24%
Example 2 Present Invention	0.1	-29%
Example 3 Present Invention	0.1	-28%
Example 4 Present Invention	0.03	-24%
Example 5 Present Invention	0.06	-29%

Compound	Minimally efficacious Dose (mg/kg)	Glucose Lowering (%)
Example 6 Present Invention	0.1	-36%
Example 8 Present Invention	0.03	-26%

Metabolic Stability in Liver Microsomes Test

[00186] Human liver microsomes were purchased from BD-Biosciences (Woburn, MA). The test compound was received as a 3.5 mM stock solution in 100 percent dimethyl sulfoxide ("DMSO", Sigma Aldrich). The compound solution was diluted
5 to create a 50 μ M acetonitrile ("ACN", Sigma Aldrich) solution containing 1.4% DMSO, which is then used as a 100-fold stock for incubation with microsomes. The test compound, β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ("NADPH", AppliChem Inc.) and liver microsome solutions are combined for incubation in three steps:

- 10 1) 450 μ l of liver microsome suspension, protein concentration of 1.1 mg/ml in 100 mM sodium (+)/phosphate ("NaP_i", pH 7.4, Sigma Aldrich) buffer, 5 mM magnesium chloride ("MgCl₂", Sigma Aldrich) buffer, is pre-warmed at 37 °C;
- 2) 5 μ l of 50 μ M test compound (98.6% ACN, 1.4% DMSO) is added to the same tube and pre-incubated at 37 °C for 5 minutes; and
- 15 3) The reaction is initiated by the addition of 50 μ l of pre-warmed 10 mM NADPH solution in 100 mM NaP_i, pH 7.4.

[00187] Reaction components are mixed well and then 65 μ l are immediately transferred into 130 μ l quench/stop solution (zero-time point, T₀). The reactions are
20 incubated at 37 °C for 5, 10, 15, 30 and 45 minutes and at each time-point a 65 μ l aliquot is transferred into 130 μ l of quench solution. ACN containing Internal Standard (100 ng/ml), is used as the quench solution to terminate metabolic reactions. The quenched mixtures are centrifuged at 1500 rpm (~500 X g) in an Allegra X-12 centrifuge, SX4750 rotor (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) for fifteen minutes to

pellet denatured microsomes. A volume of 90 μ l of supernatant extract, containing the mixture of parent compound and its metabolites, is then transferred to a separate 96-well plate for LC/MS-MS analysis to determine the per cent of parent compound that is remaining in the mixture. Peak integration is performed on all samples using the Hepatic Clearance Calculator of QuickCalc by Gubbs, Inc. The percent remaining calculation is performed by comparing the LC-MS/MS peak areas from the samples at each time point to those from the T_0 samples for each compound. $T_{1/2}$ values are calculated from linear regression of the LN (% Remaining) over time, and the slope of that regression (K_{el}) is used to calculate $T_{1/2}$, using the following equation: $T_{1/2} = -$

10 0.693/ K_{el} .

[00188] Find below in Table 7 data for compared compounds (See WO 2009/012275 A1). Generally, the comparative data shows the unexpected improvement in metabolic stability of the compounds of the present invention.

15

Table 7

Additional comparative *In vitro* Data

Compound	Human Liver Microsome Half-life (minutes)
Example 142 WO 2009/012275 A1	33
Example 151 WO 2009/012275 A1	71
Example 190 WO 2009/012275 A1	122
Example 224 WO 2009/012275 A1	4
Example 229 WO 2009/012275 A1	30
Example 265 WO 2009/012275 A1	47
Example 268	59

Compound	Human Liver Microsome Half-life (minutes)
WO 2009/012275 A1	
Example 1 Present Invention	180
Example 2 Present Invention	147
Example 3 Present Invention	108
Example 4 Present Invention	57
Example 5 Present Invention	105
Example 6 Present Invention	39
Example 8 Present Invention	120
Example 9 Present Invention	88
Example 10 Present Invention	35
Example 11 Present Invention	51

[00189] Surprisingly, it was discovered that the compounds of the present invention possess beneficial pharmacological characteristics, such as, the combination of potent GPR119 efficacy, improved glucose reduction at lower dosage levels and metabolic stability in comparison to compounds know in the art. See Tables 5, 6 and 7. For example, see Example 1 of the present invention and Example 224 of WO 2009/012275 A1. Example 1 of the present invention has a GPR119 EC₅₀ of 8 nM, a 24% reduction in glucose at 0.1 mg/kg, and a half-life of 180 minutes. In comparison,

Example 224 of WO 2009/012275 A1 while having similar activity against GPR119 (an GPR119 EC₅₀ of 4 nM) is three times less effective in reducing glucose (0.3 mg/kg to get a 30% reduction in glucose) and 45 times less stable (4 minute half-life).

5 UTILITIES AND COMBINATIONS

A. Utilities

[00190] The compounds of the present invention possess activity as agonists of the GPR119 receptor, and, therefore, may be used in the treatment of diseases associated with GPR119 receptor activity. Via the activation of GPR119 receptor, the
10 compounds of the present invention may preferably be employed to increase insulin production or increase GLP-1 secretion or both.

[00191] Accordingly, the compounds of the present invention can be administered to mammals, preferably humans, for the treatment of a variety of conditions and disorders, including, but not limited to, treating, preventing, or slowing the
15 progression of diabetes and related conditions, microvascular complications associated with diabetes, macrovascular complications associated with diabetes, cardiovascular diseases, Metabolic Syndrome and its component conditions, inflammatory diseases and other maladies. Consequently, it is believed that the compounds of the present invention may be used in preventing, inhibiting, or treating
20 diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, wound healing, atherosclerosis and its sequelae (acute coronary syndrome, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial ischemia, stroke, heart failure), Metabolic Syndrome, hypertension, obesity,
25 dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL, vascular restenosis, peripheral arterial disease, lipid disorders, bone disease (including osteoporosis), PCOS, HIV protease associated lipodystrophy, and glaucoma, and treatment of side-effects related to diabetes, lipodystrophy and osteoporosis from corticosteroid treatment.

30 [00192] Metabolic Syndrome or "Syndrome X" is described in Ford et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) and Arbeeny et al., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinations

- [00193] The present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of Formula I, alone or in combination with a pharmaceutical carrier or diluent. Optionally, compounds of the present invention can be used alone, in combination with other compounds of the invention, or in combination with one or more other therapeutic agent(s), *e.g.*, an antidiabetic agent or other pharmaceutically active material.
- 10 [00194] The compounds of the present invention may be employed in combination with one or more other suitable therapeutic agents useful in the treatment of the aforementioned disorders including: anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, anti-hyperinsulinemic agents, anti-retinopathic agents, anti-neuropathic agents, anti-nephropathic agents, anti-atherosclerotic agents, anti-ischemic agents, anti-
- 15 hypertensive agents, anti-obesity agents, anti-dyslipidemic agents, anti-dyslipidemic agents, anti-hyperlipidemic agents, anti-hypertriglyceridemic agents, anti-hypercholesterolemic agents, anti-restenotic agents, anti-pancreatic agents, lipid lowering agents, appetite suppressants, treatments for heart failure, treatments for peripheral arterial disease and anti-inflammatory agents.
- 20 [00195] Examples of suitable anti-diabetic agents for use in combination with the compounds of the present invention include insulin and insulin analogs (*e.g.*, LysPro insulin, inhaled formulations comprising insulin); glucagon-like peptides; sulfonylureas and analogs (*e.g.*, chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, glypizide, glyburide, glimepiride, repaglinide,
- 25 meglitinide); biguanides (*e.g.*, metformin, phenformin, buformin); alpha2-antagonists and imidazolines (*e.g.*, midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); other insulin secretagogues (*e.g.*, linoglriride, insulinotropin, exendin-4, N,N-dimethyl-N'-[2-(4-morpholinyl)phenyl]guanidine (E)-2-butenedioate salt (BTS-675820), (-)-N-(*trans*-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine (A-4166));
- 30 thiazolidinediones and PPAR-gamma agonists (*e.g.*, ciglitazone, pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone); PPAR-alpha agonists *e.g.*, fenofibrate, gemfibrozil); PPAR alpha/gamma dual agonists (*e.g.*, muraglitazar, peliglitazar, aleglitazar);

SGLT2 inhibitors (*e.g.*, 3-(benzo[b]furan-5-yl)-2',6'-dihydroxy-4'-methylpropiophenone-2'-O-(6-O-methoxycarbonyl)- β -D-glucopyranoside (T-1095 Tanabe Seiyaku), phlorizin, TS-033 (Taisho), dapagliflozin (BMS), sergliflozin (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)), canagliflozin; 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors (*e.g.*, AMG221, INCB13739); dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitors (*e.g.*, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin and denagliptin); glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (*e.g.*, Exenatide (Byetta), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) and Exendin-4 (PC-DACTM)); aldose reductase inhibitors (*e.g.*, those disclosed in WO 99/26659); RXR agonists (*e.g.*, reglitazar (JTT-501), 5-[[6-[(2-fluorophenyl)methoxy]-2-naphthalenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)-4-(trifluoromethoxy)-phenyl]methylene]-2,4-thiazolidinedione (MX-6054), DRF2593, farglitazar, ($\pm$)-5-
 15 ———— [(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]-2-methoxy-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]-methyl]benzamide (KRP-297), 6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)cyclopropyl]-3-pyridinecarboxylic acid (LG100268)); fatty acid oxidation inhibitors (*e.g.*, clomoxir, etomoxir; α -glucosidase inhibitors: precose, acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, 2,6-dideoxy-2,6-imino-7-O- β -D-glucopyranosyl-D-glycero-L-gulo-heptitol (MDL-25,637), camiglibose); beta-agonists
 20 (*e.g.*, methyl ester [4-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]phenoxy]-acetic acid (BRL 35135), 2-[4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]phenoxy]-acetic acid (BRL 37344), 4-[(3R)-3-[bis[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]butyl]-benzamide (Ro 16-8714), 2-
 25 [4-[2-[[[(2S)-2-hydroxy-3-phenoxypropyl]amino]ethoxy]phenoxy]-N-(2-methoxyethyl)-acetamide (ICI D7114), 5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]-3-benzodioxole-2,2-dicarboxylic acid, disodium salt (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); phosphodiesterase inhibitors, both cAMP and cGMP type (*e.g.*, sildenafil, 9-((1S,2R)-2-fluoro-1-methylpropyl)-2-methoxy-6-(1-
 30 piperazinyl)purine hydrochloride (L-686398), L-386,398); amylin agonists (*e.g.*, pramlintide); lipoxygenase inhibitors (*e.g.*, masoprocal); somatostatin analogs (*e.g.*, lanreotide, seglitide, octreotide); glucagon antagonists (*e.g.*, BAY 276-9955); insulin

signaling agonists, insulin mimetics, PTP1B inhibitors (*e.g.*, 2-[2-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1H-indol-3-yl]-3,6-dihydroxy-5-[7-(3-methyl-2-butenyl)-1H-indol-3-yl]-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione (L-783281), TER17411, TER17529); gluconeogenesis inhibitors (*e.g.*, GP3034); somatostatin analogs and antagonists; antilipolytic agents
 5 (*e.g.*, nicotinic acid, acipimox, N-cyclohexyl-2'-O-methyl-adenosine (WAG 994)); glucose transport stimulating agents (*e.g.*, 4-chloro- α -[(4-methylphenyl)sulfonyl]-benzeneheptanoic acid (BM-130795)); glucose synthase kinase inhibitors (*e.g.*, lithium chloride, CT98014, CT98023); galanin receptor agonists; Chemokine receptor antagonist CCR2/5 (*e.g.*, NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer) and
 10 vicriviroc); thyroid receptor agonists (*e.g.*, KB-2115 (KaroBio)); glucokinase activators (*e.g.*, RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), 6-[[3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1S)-1-methyl-2-phenylethoxy]benzoyl]amino]-3-pyridinecarboxylic acid (GKA-50 AstraZeneca)); GPR40 modulators(*e.g.*, (S)-4-(dimethylamino)-3-(4-((4-methyl-2-p-tolylthiazol-5-yl)methoxy)phenyl)-4-
 15 oxobutanoic acid, 6-chloro-2-(4-chlorobenzylthio)-1-(4-(methoxymethoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazole, TAK-875, CNX011, and P1736).

[00196] Examples of suitable lipid lowering agents and anti-atherosclerotic agents for use in combination with the compounds of the present invention include one or more MTP/ApoB secretion inhibitors (*e.g.*, dirlopatide, N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-[4-
 20 [4-[[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl] carbonyl]-amino]-1-piperidinyl]butyl]-9H-fluorene-9-carboxamide, methanesulfonate, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface Logix)); HMG CoA reductase inhibitors (*e.g.*, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin); squalene synthetase inhibitors, PPAR alpha agonists and fibric acid derivatives (*e.g.*, fenofibrate, gemfibrozil); ACAT
 25 inhibitors; lipoxygenase inhibitors; cholesterol absorption inhibitors (*e.g.*, ezetimibe); thyroid receptor agonists (*e.g.*, as set forth above); Ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitors (*e.g.*, compounds as disclosed in *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999); upregulators of LDL receptor activity (*e.g.*, (3R)-3-[(13R)-13-hydroxy-10-oxotetradecyl]-5,7-dimethoxy-1(3H)-isobenzofuranone (Taisho Pharmaceutical Co.
 30 Ltd.) and (3 α ,4 α ,5 α)-4-(2-propenyl)-cholestan-3-ol (Eli Lilly); bile acid sequestrants (*e.g.*, WELCHOL®, COLESTID®, LoCholest and QUESTRAN®; and fibric acid derivatives, such as Atromid, LOPID® and Tricot); cholesterol ester transfer protein

inhibitors (e.g., torcetrapib and (2R)-3-{[3-(4-chloro-3-ethyl-phenoxy)-phenyl]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); nicotinic acid and derivatives thereof (e.g., niacin, acipimox); PCSK9 inhibitors; LXR agonists (e.g., those disclosed in U.S. Patent Application Publication Nos.

- 5 2003/01814206, 2005/0080111, and 2005/0245515); lipoxygenase inhibitors (e.g., such as benzimidazole derivatives, as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors, as disclosed in WO 97/12613, isothiazolones, as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors, as disclosed by Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking
10 significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), and Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)).

[00197] Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin, and rosuvastatin.

- 15 ~~[00198]~~ Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the present invention include beta adrenergic blockers, calcium channel blockers (L-type and T-type; e.g., diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and mybefradil), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide,
20 trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid tricynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamtrenene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors (e.g., aliskiren), ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan),
25 ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrsentan, and compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,359 and 6,043,265), Dual ET/AII antagonist (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopectidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), nitrates, central alpha agonists (e.g., clonidine), alpha1 blockers (e.g., prazosine), arterial
30 vasodilators (e.g., minoxidil), sympatolytics (e.g., resperine), renin inhibitors (e.g., Aliskiren (Novartis)).

[00199] Examples of suitable anti-obesity agents for use in combination with the compounds of the present invention include a cannabinoid receptor 1 antagonist or inverse agonist (*e.g.*, rimonabant, (4S)-3-(4-chlorophenyl)-N-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-N'-methyl-4-phenyl-1H-pyrazole-1-carboximidamide (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), Surinabant (SR-147778, Sanofi-Aventis), N-[(1S,2S)-3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-methyl-2-[[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy]propanamide (Merck) and those discussed in Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004)); a beta 3 adrenergic agonist (*e.g.*, rafabegron (AJ9677, Takeda/Dainippon), N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-pyridinyl)oxy]-2-hydroxypropyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide (L750355, Merck), or CP331648 (Pfizer), or other known beta 3 agonists, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983, and 5,488,064, with rafabegron, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-pyridinyl)oxy]-2-hydroxypropyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide, and CP331648 being preferred); a lipase inhibitor (*e.g.*, orlistat or cetilistat, with orlistat being preferred); a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (*e.g.*, sibutramine, Abbott and tesofensine, Neurosearch) with sibutramine being preferred; a dopamine reuptake inhibitor (*e.g.*, bupropion, GSK); or 5-HT_{2C} agonist, (*e.g.*, lorcaserin hydrochloride (Arena), WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole], with lorcaserin hydrochloride being preferred); 5-HT₆ receptor antagonists (Suven, Biovitrum, Epix), anti-epileptics topiramate (Johnson & Johnson) and zonisamide, a ciliary neurotrophic factor agonist (*e.g.*, AXOKINE® (Regeneron); brain-derived neurotrophic factor (BDNF), orexin antagonists, histamine receptor-3 (H3) modulators, melanin-concentrating hormone receptor (MCHR) antagonists (*e.g.*, GSK-856464 (GlaxoSmithKline), T-0910792 (Amgen)); diacylglycerol acyltransferase (DGAT) inhibitors (*e.g.*, BAY-74-4113 (Bayer), PF-04620110, and LCQ908); acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitors (*e.g.*, N-(4-(4-(4-isopropoxyphenoxy)phenyl)but-3-yn-2-yl)acetamide (A-80040, Abbott), (R)-anthracen-9-yl(3-(morpholine-4-carbonyl)-1,4'-bipiperidin-1'-yl)methanone (CP-640186, Pfizer)), SCD-1 inhibitors as described by Jiang et al., *Diabetes*, 53 (2004), (abs 653-p); amylin receptor agonists (*e.g.*, compounds disclosed in WO 2005/025504); thyroid receptor agonists (*e.g.*, as set forth above); growth

hormone secretagogue receptor (GHSR) antagonists (*e.g.*, A-778193 (Abbott), leptin and leptin mimetics (*e.g.*, OB-3 (Aegis/Albany Medical College), leptin analogs A-100 and A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium)), PYY receptor agonist (*e.g.*, AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36)NH₂ (Unigene)), NPY-Y4 agonists (7TM Pharma WO 2005/089786(A2,A3)-1), NPY-5 antagonists (*e.g.*, NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); MTP/apoB secretion inhibitors (as set forth above), and/or an anorectic agent.

[00200] The anorectic agent which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

[00201] Other compounds that can be used in combination with the compounds of the present invention include CCK receptor agonists (*e.g.*, SR-27895B); galanin receptor antagonists; MCR-4 antagonists (*e.g.*, N-acetyl-L-norleucyl-L-glutaminyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-D-tryptophyl-glycinamide, (HP-228), urocortin mimetics, CRF antagonists, and CRF binding proteins (*e.g.*, mifepristone (RU-486), urocortin).

[00202] Further, the compounds of the present invention may be used in combination with HIV protease inhibitors, including but not limited to REYATAZ® and KALETRA®.

[00203] Examples of suitable memory enhancing agents, anti-dementia agents, or cognition promoting agents for use in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to ARICEPT®, razadyne, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, tacrine, metrifonate, muscarine, xanomelline, deprenyl and physostigmine.

[00204] Examples of suitable anti-inflammatory agents for use in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, NSAIDS, prednisone, acetaminophen, aspirin, codeine, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, sufentanyl, sunlindac, interferon alpha, prednisolone, methylprednisolone, dexamethazone, flucatisone, betamethasone, hydrocortisone, beclomethasone, REMICADE®, ORENCIA®, and ENBREL®.

[00205] The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

[00206] The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention may be used, for example, in those amounts indicated in the *Physicians' Desk Reference*, as in the patents set out above, or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

DOSAGE AND FORMULATION

[00207] The compounds of this disclosure can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. They may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. They can be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[00208] The dosage regimen for the compounds of the present invention will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired. A physician or veterinarian can determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the disorder.

[00209] By way of general guidance, the daily oral dosage of each active ingredient, when used for the indicated effects, will range between about 0.001 to 1000 mg/kg of body weight, or between about 0.01 to 100 mg/kg of body weight per day, or alternatively, between about 1.0 to 20 mg/kg/day. Compounds of this invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily. In one embodiment, the daily oral dosage of the active ingredient is between 3 and 600 mg either

administered once daily or in divided doses administered twice daily. Alternatively, the active ingredient may be administered in doses of 10-20 mg administered twice daily or 40 to 100 mg administered once daily. Alternatively, the active ingredient may be administered a dose of 12.5 mg twice a day or 75 mg once a day.

- 5 Alternatively, the active ingredient may be administered in doses of 3, 10, 30, 100, 300, and 600 mg administered either once or twice a day.

[00210] Compounds of this invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using transdermal skin patches. When administered in the form of a transdermal delivery system, the
10 dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

[00211] The compounds are typically administered in admixture with suitable pharmaceutical diluents, excipients, or carriers (collectively referred to herein as pharmaceutical carriers) suitably selected with respect to the intended form of
15 administration, that is, oral tablets, capsules, elixirs, syrups and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

[00212] For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable, inert carrier such as lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the
20 like; for oral administration in liquid form, the oral drug components can be combined with any oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the
25 mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like.
30 Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

[00213] The compounds of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

5 [00214] Compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the compounds of the present invention may be
10 coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacylates, and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

15 ~~[00215] Dosage forms (pharmaceutical compositions) suitable for administration~~
may contain from about 1 milligram to about 100 milligrams of active ingredient per dosage unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition.

20 [00216] Gelatin capsules may contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated
25 or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract.

[00217] Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

[00218] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and
30 related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration may contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents,

and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben, and chlorobutanol.

[00219] Suitable pharmaceutical carriers are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, a standard reference text in this field.

[00220] Representative useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

[00221] A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 milligrams of powdered active ingredient, 150 milligrams of lactose, 50 milligrams of cellulose, and 6 milligrams magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules

[00222] A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil may be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 milligrams of the active ingredient. The capsules should be washed and dried.

Tablets

[00223] Tablets may be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 milligrams of active ingredient, 0.2 milligrams of colloidal silicon dioxide, 5 milligrams of magnesium stearate, 275 milligrams of microcrystalline cellulose, 11 milligrams of starch and 98.8 milligrams of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

Dispersion

[00224] A spray dried dispersion can be prepared for oral administration by methods known to one skilled in the art.

5 Injectable

[00225] A parenteral composition suitable for administration by injection may be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution should be made isotonic with sodium chloride and sterilized.

10

Suspension

[00226] An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 100 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P.,
15 and 0.025 mL of vanillin.

[00227] Where two or more of the foregoing second therapeutic agents are administered with the compound of the examples, generally the amount of each component in a typical daily dosage and typical dosage form may be reduced relative
20 to the usual dosage of the agent when administered alone, in view of the additive or synergistic effect of the therapeutic agents when administered in combination.

[00228] Particularly when provided as a single dosage unit, the potential exists for a chemical interaction between the combined active ingredients. For this reason, when the compound of the examples and a second therapeutic agent are combined in a
25 single dosage unit they are formulated such that although the active ingredients are combined in a single dosage unit, the physical contact between the active ingredients is minimized (that is, reduced). For example, one active ingredient may be enteric coated. By enteric coating one of the active ingredients, it is possible not only to minimize the contact between the combined active ingredients, but also, it is possible
30 to control the release of one of these components in the gastrointestinal tract such that one of these components is not released in the stomach but rather is released in the intestines. One of the active ingredients may also be coated with a material which

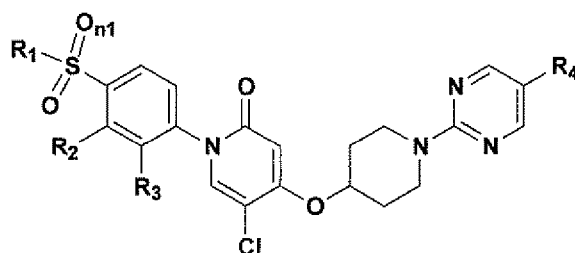
effects a sustained-release throughout the gastrointestinal tract and also serves to minimize physical contact between the combined active ingredients. Furthermore, the sustained-released component can be additionally enteric coated such that the release of this component occurs only in the intestine. Still another approach would involve the formulation of a combination product in which the one component is coated with a sustained and/or enteric release polymer, and the other component is also coated with a polymer such as a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or other appropriate materials as known in the art, in order to further separate the active components. The polymer coating serves to form an additional barrier to interaction with the other component.

[00229] These as well as other ways of minimizing contact between the components of combination products of the present invention, whether administered in a single dosage form or administered in separate forms but at the same time by the same manner, will be readily apparent to those skilled in the art, once armed with the present disclosure.

[00230] Additionally, certain compounds disclosed herein may be useful as metabolites of other compounds. Therefore, in one embodiment, compounds may be useful either as a substantially pure compound, which may also then be incorporated into a pharmaceutical composition, or may be useful as metabolite which is generated after administration of the prodrug of that compound. In one embodiment, a compound may be useful as a metabolite by being useful for treating disorders as described herein.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I



5

I

or an enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof wherein:

n₁ is 0 or 1;

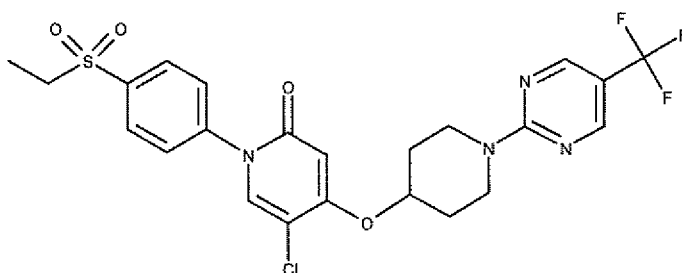
R₁ is (C₁-C₁₀)alkyl;

R₂ is hydrogen or halo;

10 R₃ is hydrogen or halo; and

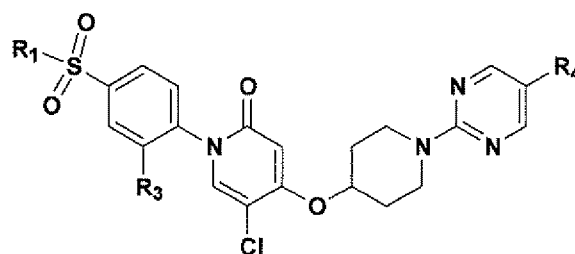
R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl;

provided that the compound is not:



15

2. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein the compound is a compound of formula Ia



Ia.

3. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein R₁ is (C₁-C₇)alkyl.

4. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein:

n₁ is 1;

R₁ is (C₁-C₅)alkyl;

R₂ is hydrogen or halo;

R₃ is hydrogen or halo; and

10 R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

5. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein:

n₁ is 1;

15 ~~R₁ is methyl or ethyl;~~

R₂ is hydrogen or halo;

R₃ is hydrogen or halo; and

R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

20 6. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein:

n₁ is 1;

R₁ is methyl or ethyl;

R₂ is hydrogen or halo;

25 R₃ is hydrogen or F; and

R₄ is halo or halo(C₁-C₃)alkyl.

7. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein:

30 n₁ is 1;

R₁ is methyl or ethyl;

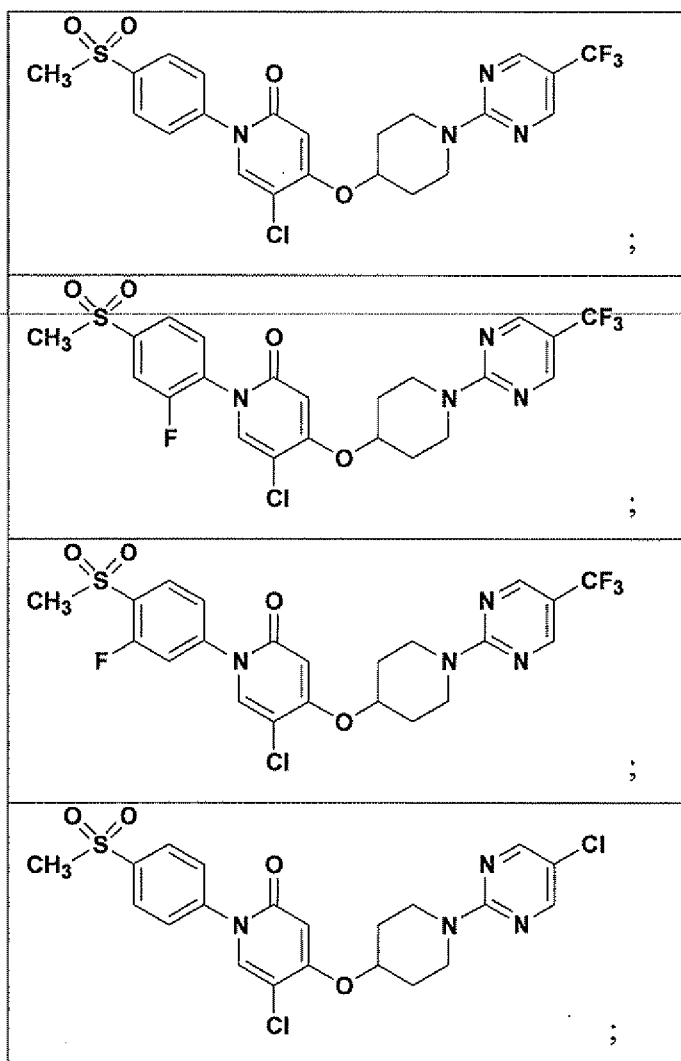
R₂ is hydrogen or F;

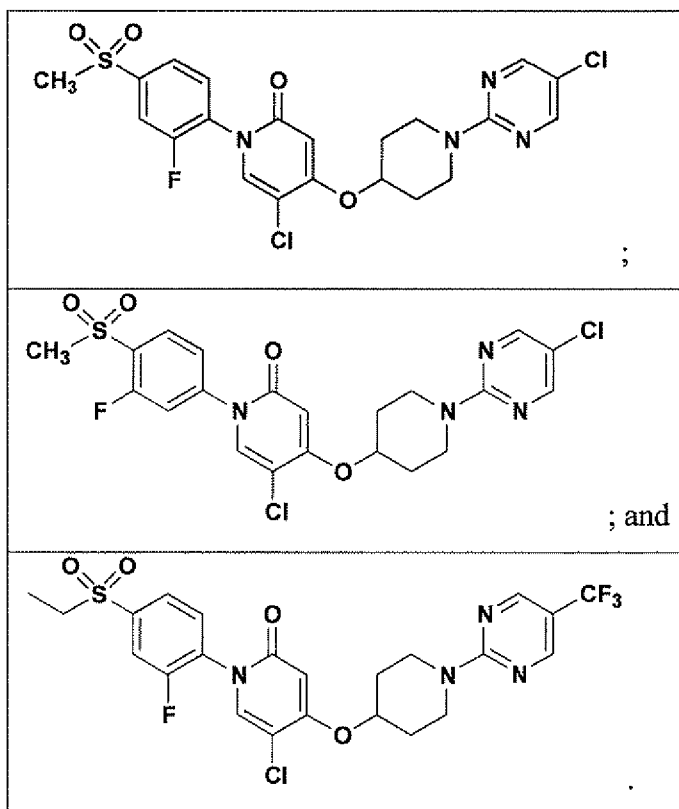
R_3 is hydrogen or F; and

R_4 is halo or halo(C_1 - C_3)alkyl.

8. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 1, wherein the compound is selected from one of the Examples.

9. The compound, enantiomer, diastereomer, tautomer, or salt thereof, of claim 8, wherein the compound is selected from the group consisting of:





10. A pharmaceutical composition comprised of a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-9, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The pharmaceutical composition of claim 10, further comprising a therapeutically effective amount of one or more other therapeutically active agents.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1-9 and a therapeutically effective amount of a dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor.

13. The pharmaceutical composition of claim 12, wherein the dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) inhibitor is saxagliptin.

14. A method of modulating the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor comprising administering to a mammalian patient in need thereof a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1-9, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
5 optionally an additional therapeutic agent.

15. A method for preventing, inhibiting, or treating the progression or onset of diseases or disorders associated with the activity of the GPR119 G protein-coupled receptor comprising administering to a mammalian patient in need of
10 prevention, inhibition, or treatment a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1-9, or an enantiomer, a diastereomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally an additional therapeutic agent wherein:

(a) the diseases or disorders are selected from the group consisting of
15 ~~diabetes, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance,~~
hyperinsulinemia, retinopathy, neuropathy, nephropathy, delayed wound healing, atherosclerosis and its sequelae, abnormal heart function, myocardial ischemia, stroke, Metabolic Syndrome, hypertension, obesity, dislipidemia, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, high LDL,
20 non-cardiac ischemia, vascular restenosis, pancreatitis, neurodegenerative disease, lipid disorders, cognitive impairment and dementia, bone disease, HIV protease associated lipodystrophy and glaucoma; and

(b) the additional therapeutic agent is selected from the group consisting of anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, anti-hyperinsulinemic agents, anti-
25 retinopathic agents, anti-neuropathic agents, anti-nephropathic agents, anti-atherosclerotic agents, anti-ischemic agents, anti-hypertensive agents, anti-obesity agents, anti-dyslipidemic agents, anti-dyslipidemic agents, anti-hyperlipidemic agents, anti-hypertriglyceridemic agents, anti-hypercholesterolemic agents, anti-restenotic agents, anti-pancreatic agents, lipid lowering agents, appetite suppressants, treatments
30 for heart failure, and treatments for peripheral arterial disease and anti-inflammatory agents.

FIG. 1

Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, Form A.5-1

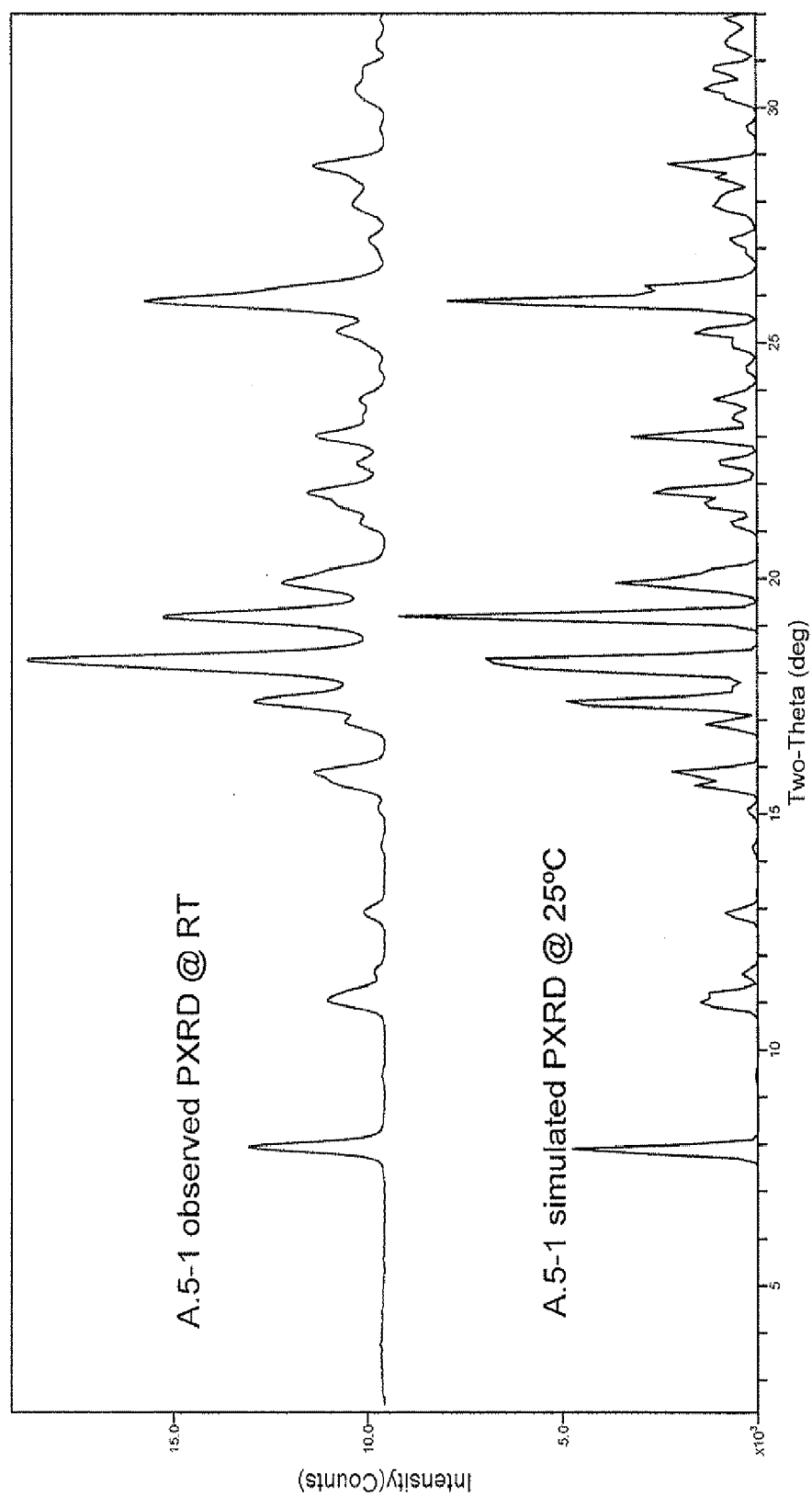


FIG. 2

Experimental and simulated powder patterns of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, Form N-2

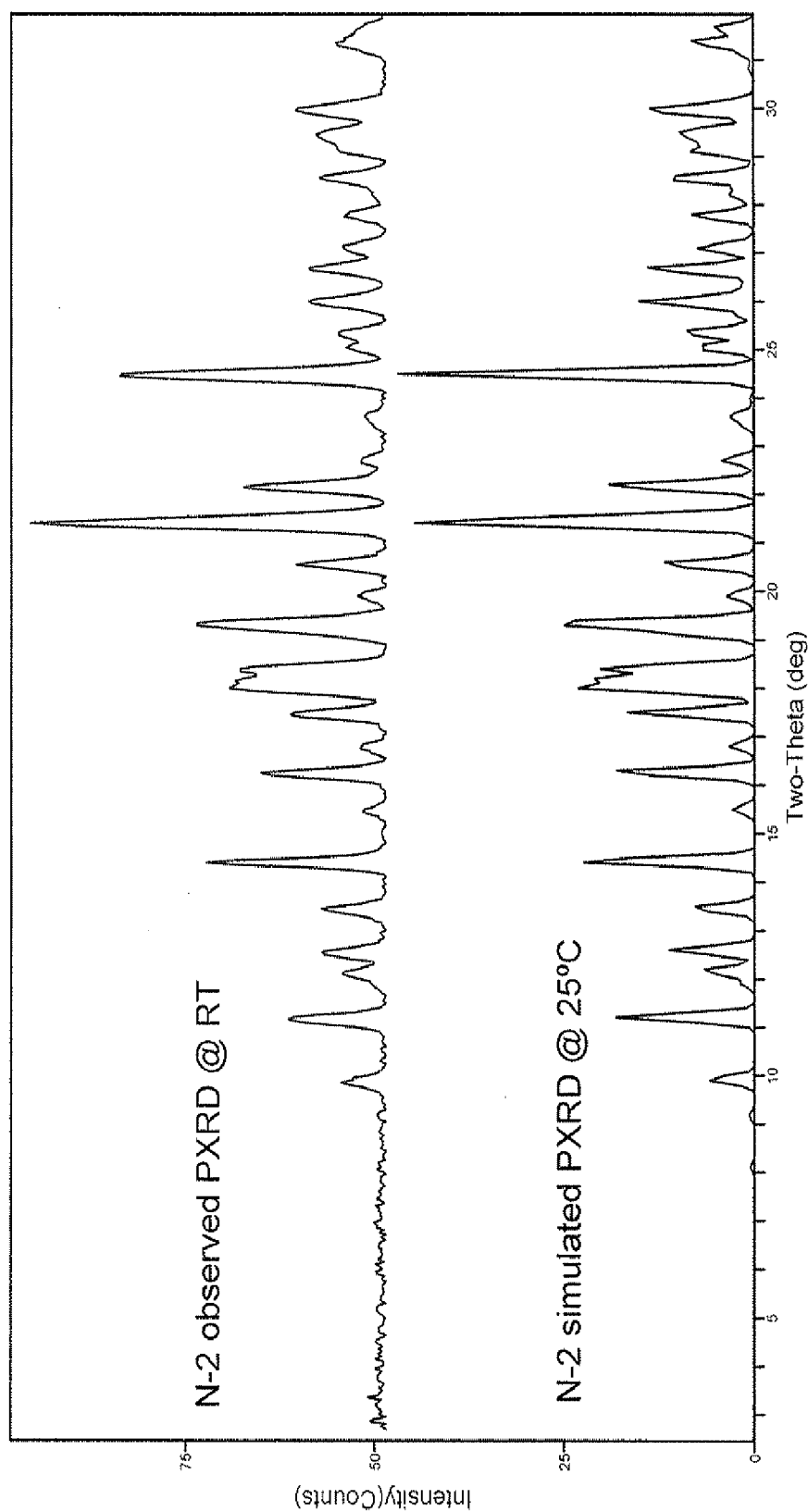


FIG. 3

Simulated powder pattern of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, form AN.5-1

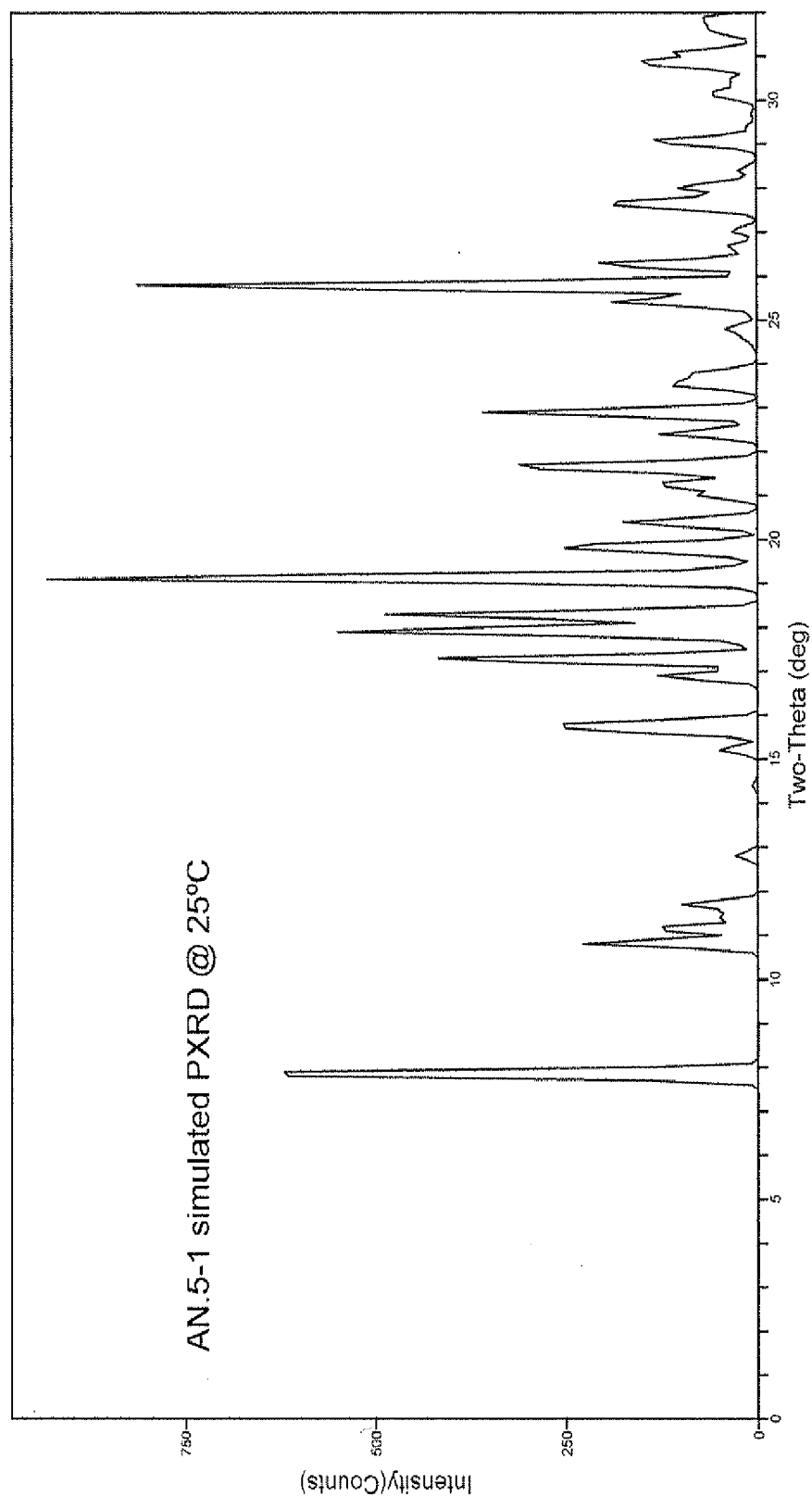


FIG. 4

Simulated powder pattern of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, free base, form E.5-1

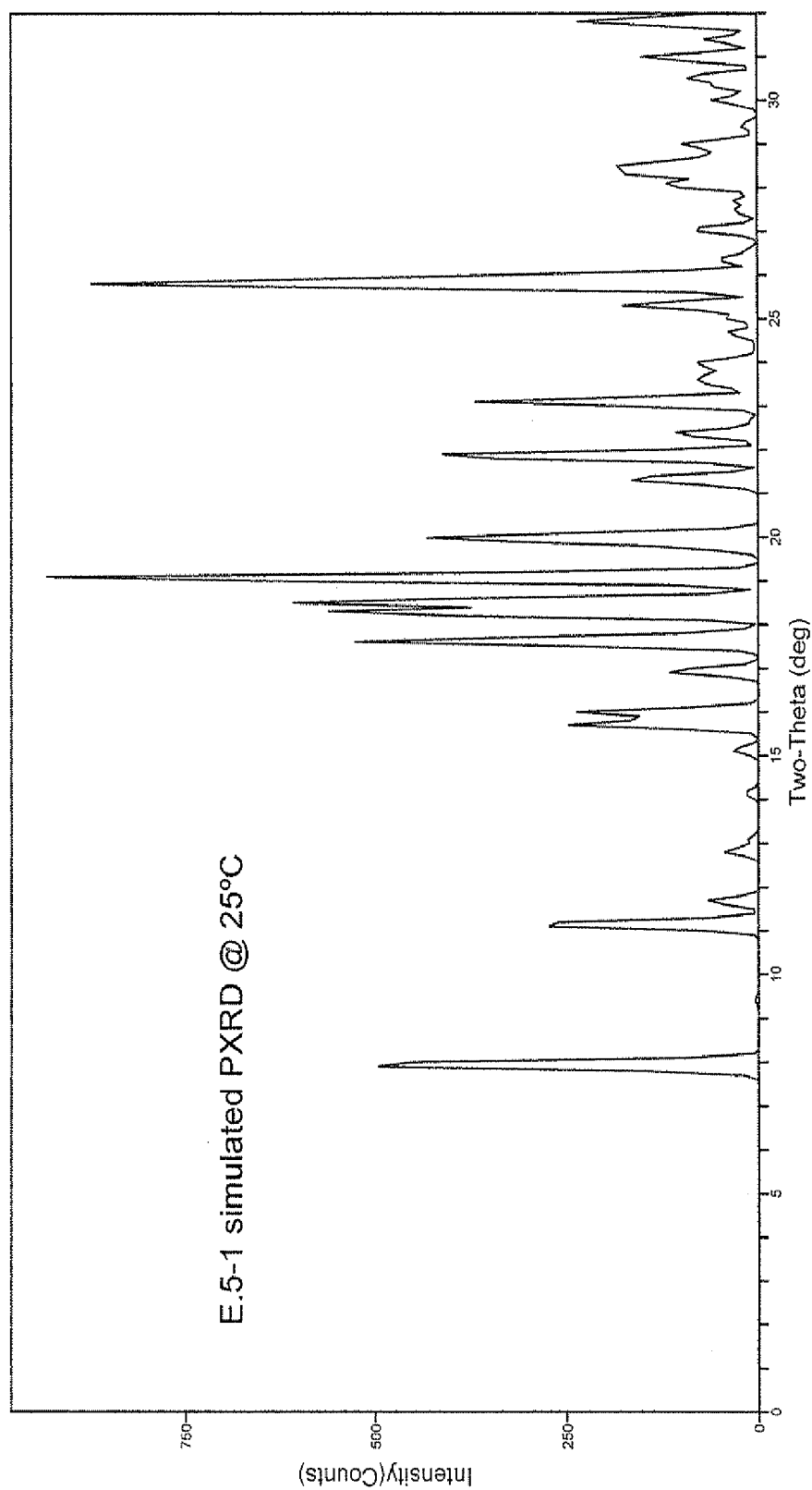


FIG. 5

Simulated powder pattern of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)pyridin-2(1H)-one, free base, form IPA.5-1

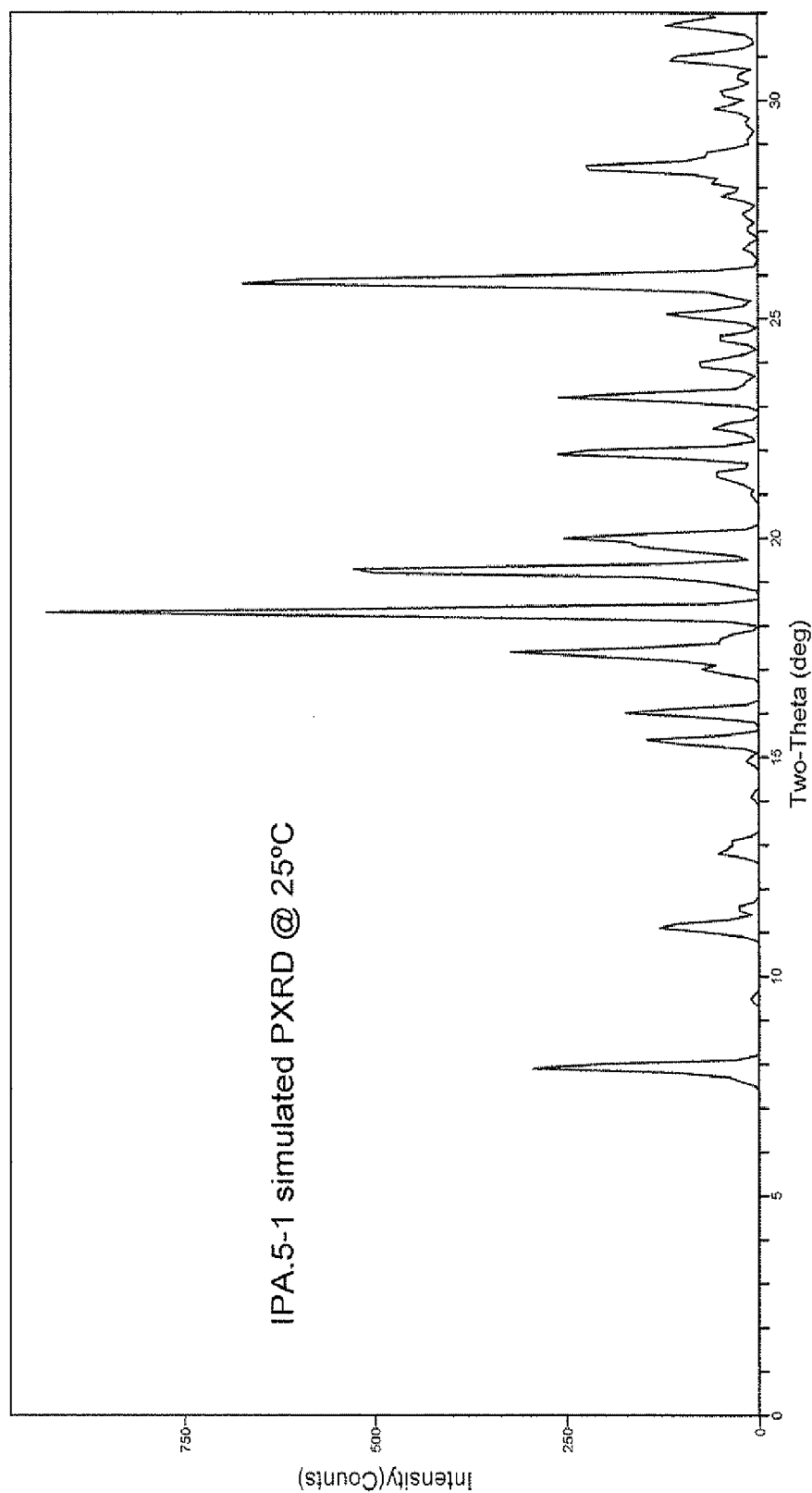


FIG. 6

Experimental powder pattern of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6

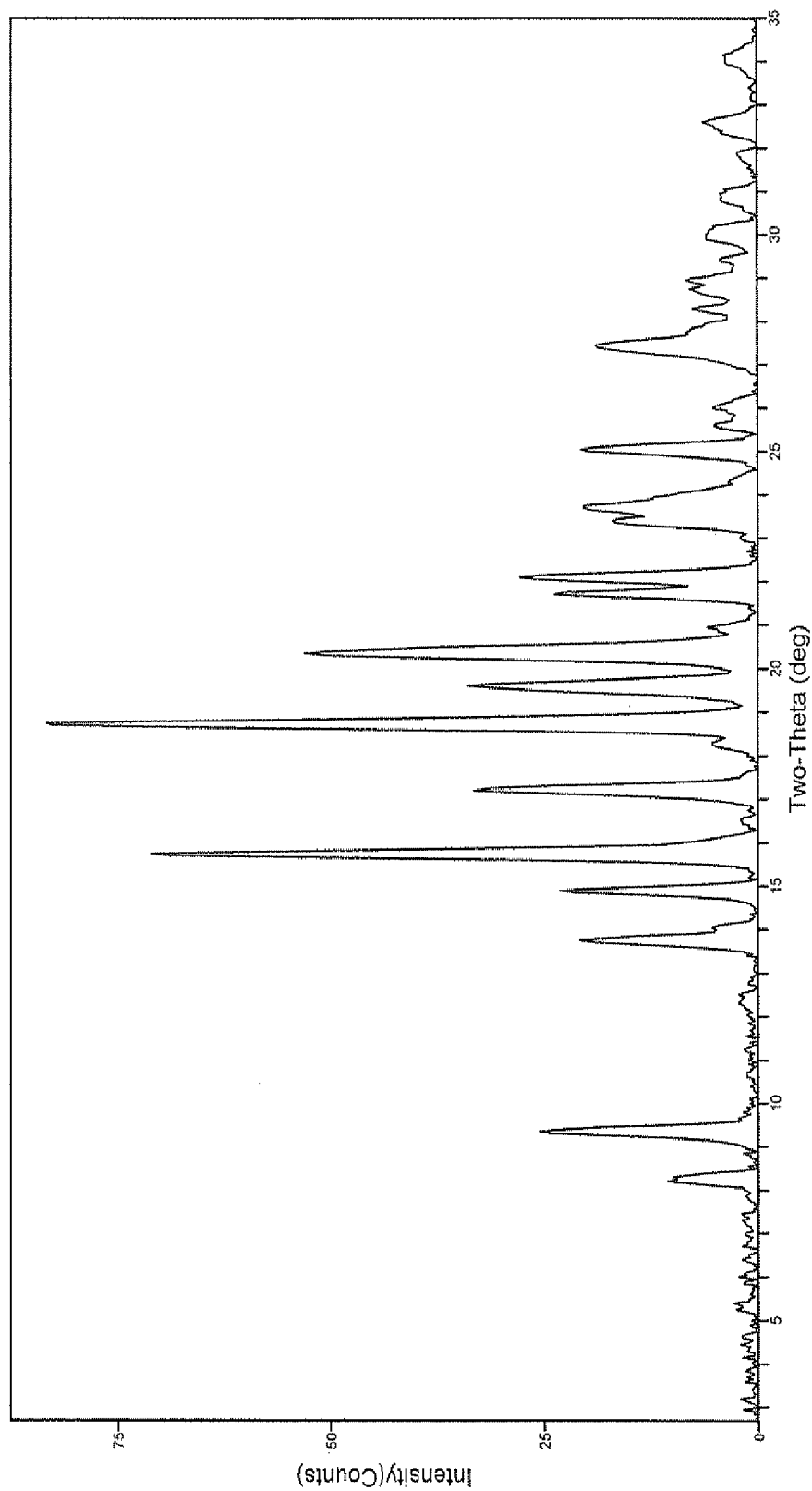


FIG. 7

DSC of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, Form N-2

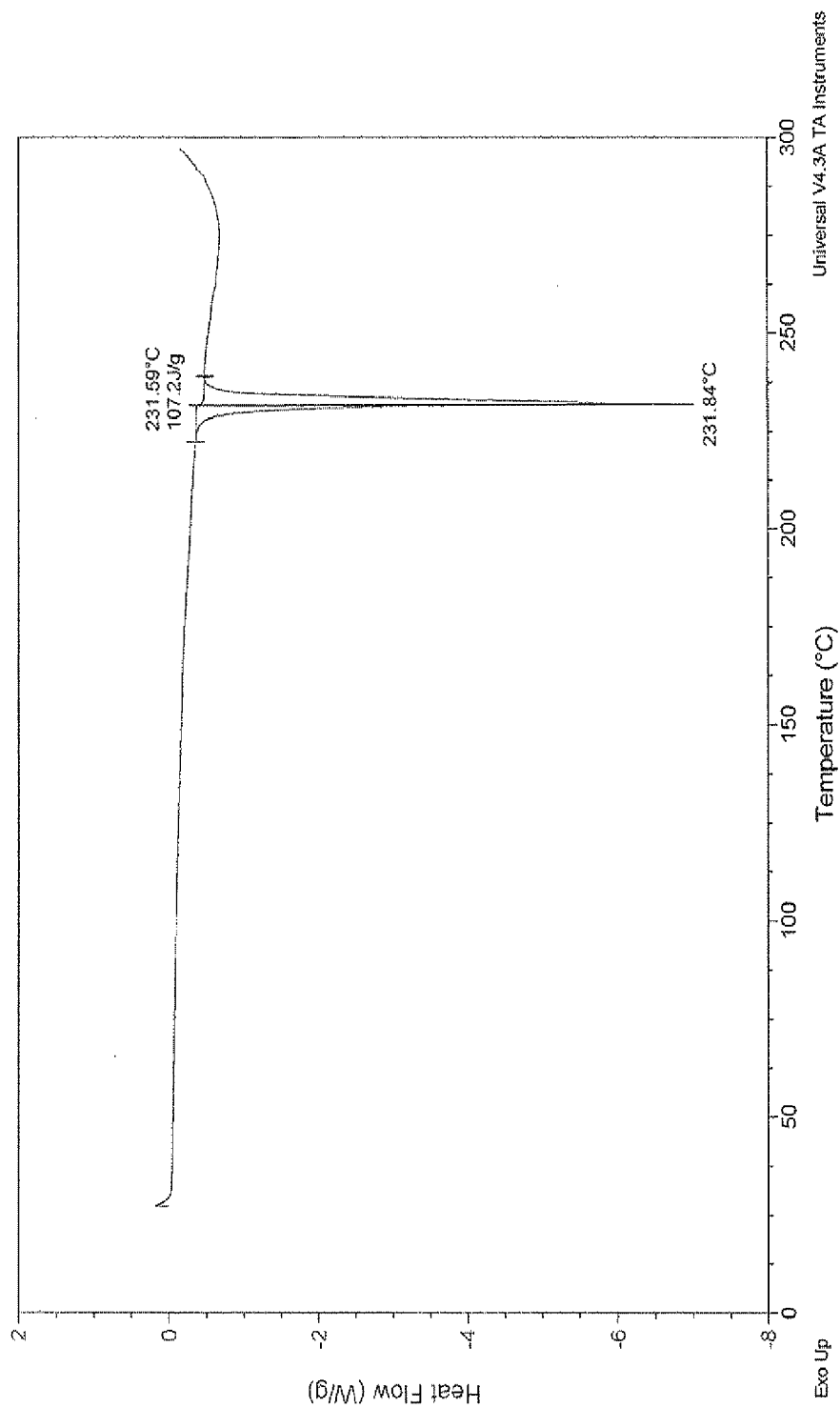


FIG. 8

TGA of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, Form N-2

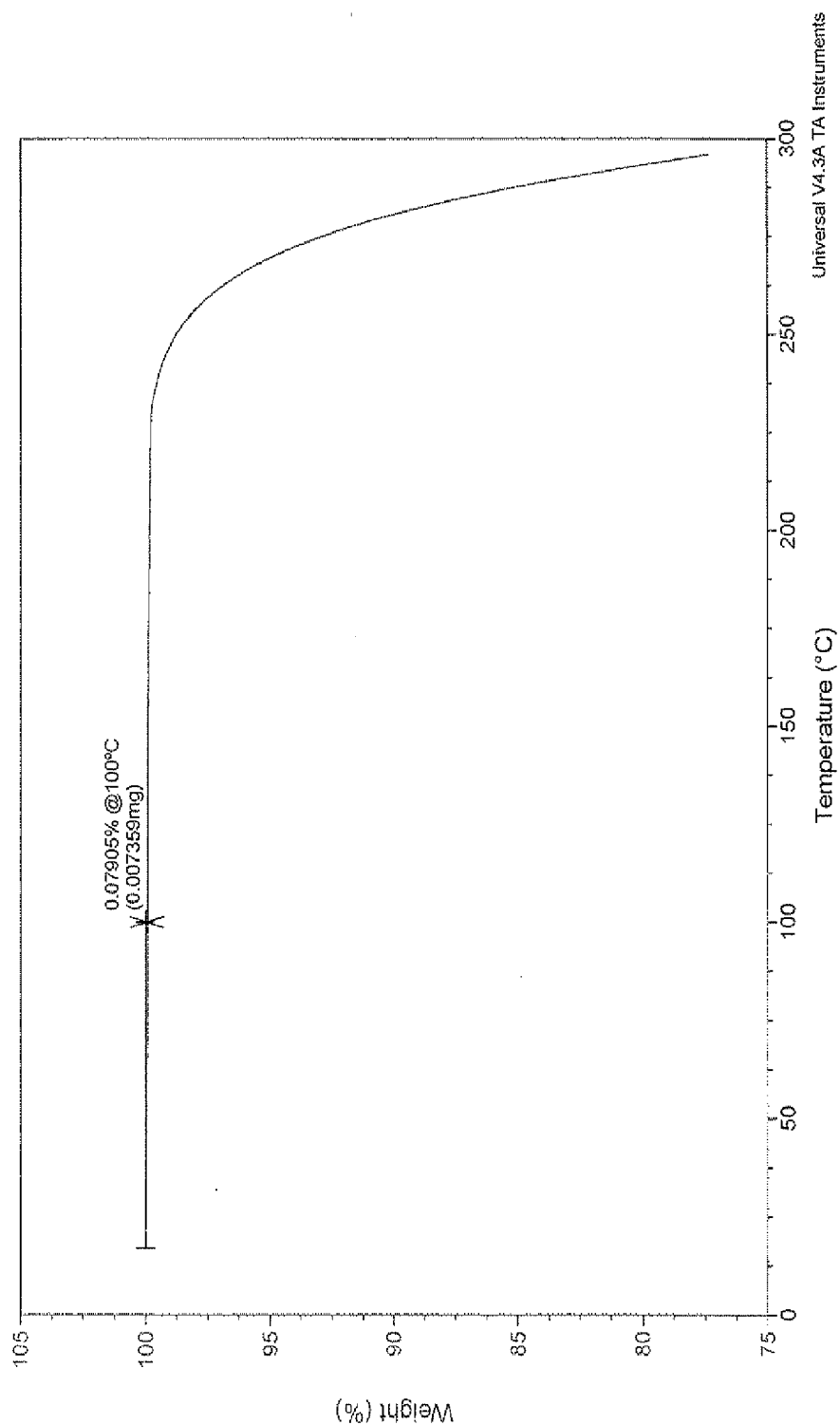


FIG. 9

DSC of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6

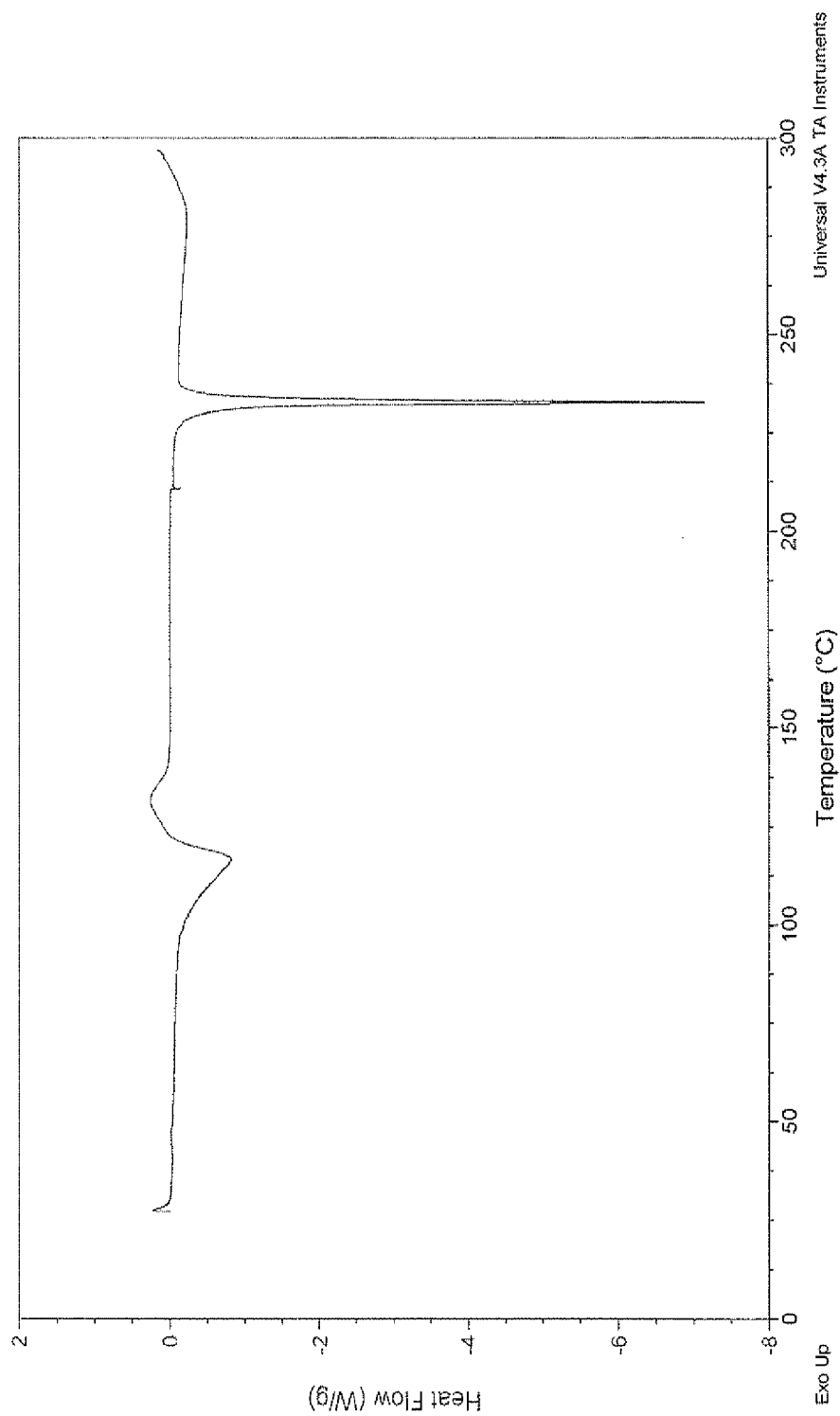
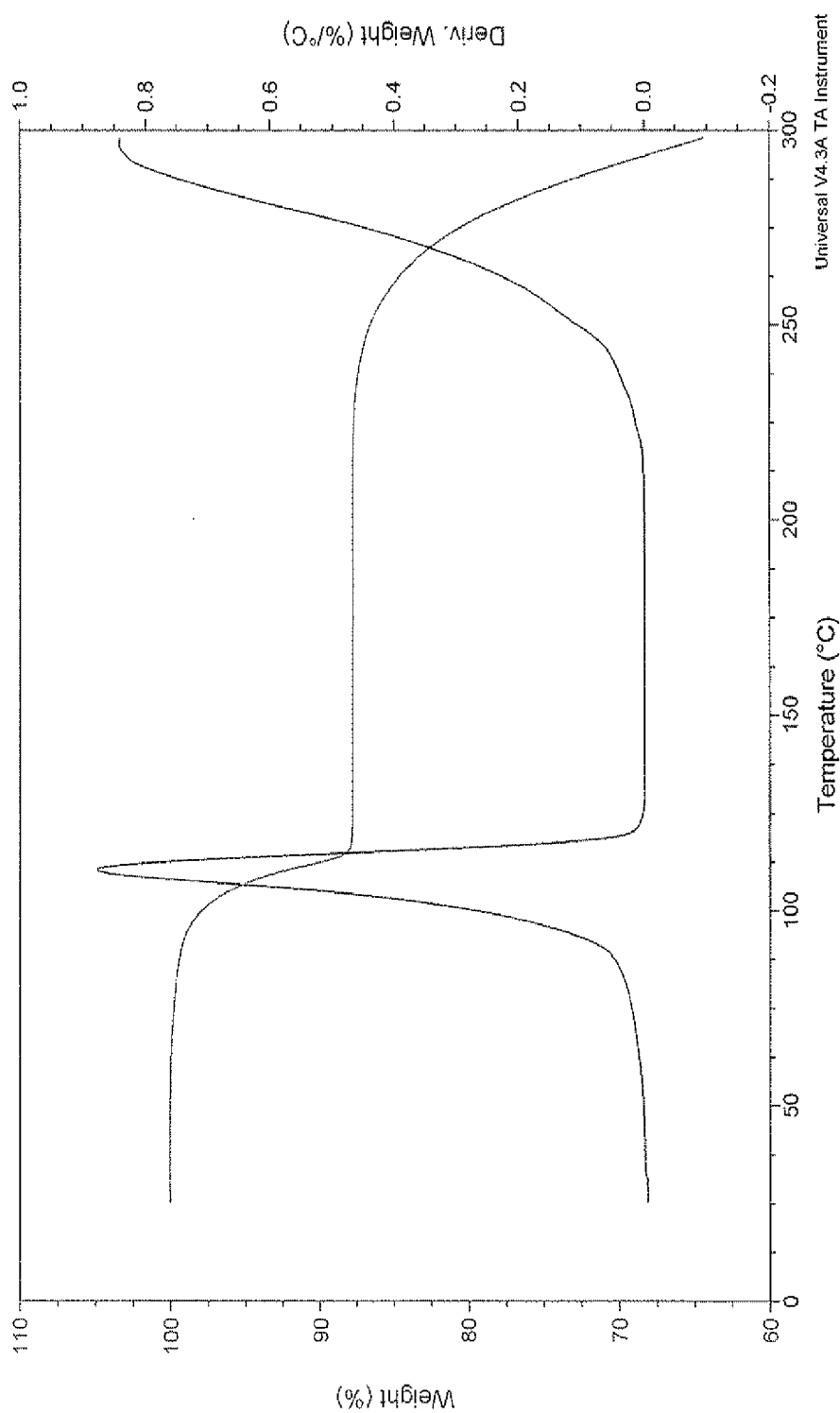


FIG. 10

TGA of 5-chloro-4-(1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yloxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one, material P-6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/031320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P3/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/012275 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; WACKER DEAN A [US]; ROSSI KAREN A [US];) 22 January 2009 (2009-01-22) cited in the application paragraphs [0015], [0021] -----	1-15
A	WO 2010/009183 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; WACKER DEAN A [US]; ROSSI KAREN A [US];) 21 January 2010 (2010-01-21) cited in the application paragraphs [0016], [0022], [0023] -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2011

Date of mailing of the international search report

31/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/031320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009012275	A1	22-01-2009	
		AR 067568 A1	14-10-2009
		AR 067569 A1	14-10-2009
		AU 2008276055 A1	22-01-2009
		AU 2008276057 A1	22-01-2009
		CA 2693439 A1	22-01-2009
		CA 2693444 A1	22-01-2009
		CL 21102008 A1	24-10-2008
		CL 21112008 A1	24-10-2008
		CN 101801956 A	11-08-2010
		CN 101801957 A	11-08-2010
		EA 201000210 A1	30-06-2010
		EA 201000211 A1	30-06-2010
		EP 2170864 A1	07-04-2010
		EP 2173737 A1	14-04-2010
		JP 2010533726 T	28-10-2010
		JP 2010533727 T	28-10-2010
		KR 20100045471 A	03-05-2010
		KR 20100051814 A	18-05-2010
		PE 08882009 A1	15-07-2009
		PE 04492009 A1	18-04-2009
		US 2009023702 A1	22-01-2009
		US 2009042919 A1	12-02-2009
		WO 2009012277 A1	22-01-2009
WO 2010009183	A1	21-01-2010	
		AR 073254 A1	28-10-2010
		CA 2730929 A1	21-01-2010
		EP 2313395 A1	27-04-2011