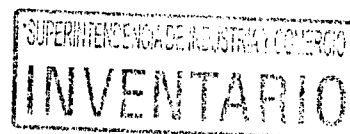




Organización y
Digitalización CSA Ltda

Nov
26

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09 - 34946

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE AZACICLOALCANOS COMO INHIBIDORES DE
ESTEAROIL-COENZIMA A DELTA-9 DESATURASA

SOLICITANTE: MERCK FROSST CANADA LTD.

DIRECCIÓN: Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1. Canada

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Mayo de 2009

991

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOU

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 09-054946- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:19:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000093

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK FROSST CANADA LTD.

Dirección: Trans-Canada Highway, Kirkland,
Quebec H9H 3LI Canada

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

Lugar de Constitución: Canada

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CA2007/002139

Fecha Noviembre 28, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/064474

Fecha Junio 5, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE AZACICLOALCANOS COMO INHIBIDORES DE
ESTEAROIL-COENZIMA A DELTA-9 DESATURASA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14, A61K 31/454, A61P 3/00, C07D
417/14

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 1, 2006

Febrero 1, 2007

(31) Número de Solicitud

60/872.216

60/898,900

9

Comprobante de pago No. 09-38,785

Fecha Mayo 27 de 2009

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-098.436

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

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. Búsqueda Internacional

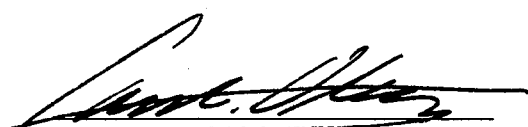
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE


C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

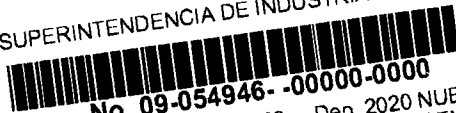
LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/002139

9

1. **Nicolas LACHANCE,**
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Quebec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense
2. **Chun Sing LI,**
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Quebec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense
3. **Jean-Philippe LECLERC,**
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Quebec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense
4. **Yeeman K. RAMTOHUL,**
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Quebec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054946- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:19:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION. Folios: 172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,785
FECHA : MAYO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800015	27/05/2009	4,952,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

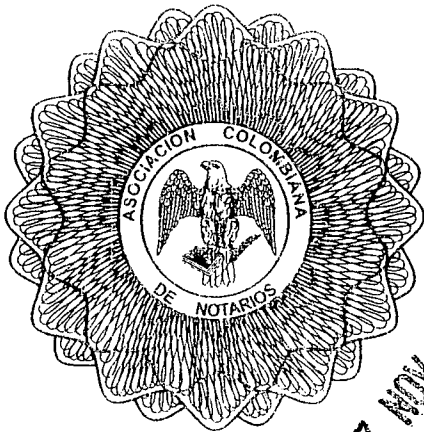
SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WK

6300387



27 NOV 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO MIL
CUATROCIENTOS CUARENTA Y
NUEVE (1449) -----

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintisiete (27) días del mes de
noviembre del año dos mil siete

(2007), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA,
se otorgó la escritura pública que se consigna en los
siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: -----
OLARTE RAISBECK FRIERI MOURE & CASTRO LTDA
"OLARTERAISBECK" -----
NIT 830122870-6.- -----

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación de OLARTE RAISBECK FRIERI MOURE &
CASTRO LTDA "OLARTERAISBECK" con número de
identificación tributaria 830122870-6, sociedad legalmente
constituida mediante escritura mil ciento diecinueve (1119) de
la notaria treinta y nueve (39) de Bogotá de fecha diez (10) de
junio de dos mil tres (2003) como lo acredita con el certificado
de constitución y gerencia que presenta para su protocolización
y dijo: -----

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, el
poder y sus traducciones el cual del siguiente tenor: -----

PODER GENERAL.- -----

El suscrito MERCK FROSST CANADA LTD. domiciliado en 16711 Trans - Canada Highway, Kirkland Québec H9H 3L1., Canada, nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center- Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado a intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la Ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,



01



* 5 3 7 5 7 9 1 4 *

Para Verificar el Estado de los
datos, la Cámara debe recibir los documentos
originales o copia certificada para su autenticación.
Bogotá, D. C., 8 de Septiembre de 2007
SECRETARÍA DE BOGOTÁ

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE OCTUBRE DE 2007

HORA 09:28:12

02NA4100106807LR10530

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK FRIERI MOURE & CASTRO LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0000579 DE NOTARIA 27 DE BOGOTA D.C. DEL 24 DE MAYO DE 2007 , INSCRITA EL 30 DE MAYO DE 2007 BAJO EL NUMERO 01134613 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK POR EL DE : OLARTE RAISBECK FRIERI MOURE & CASTRO LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09
0000579	2007/05/24	00027	BOGOTA D.C.	01134607	2007/05/30
0000579	2007/05/24	00027	BOGOTA D.C.	01134610	2007/05/30
0000579	2007/05/24	00027	BOGOTA D.C.	01134611	2007/05/30

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE

SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C. 00045483209





01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE OCTUBRE DE 2007

HORA 09:12

02NA4100106807LR10530

HOJA : 0002

* * * * *

NO. CUOTAS: 2,400.00	VALOR: \$24,000,000.00
CASTRO VELEZ NATALIA	C.C. 00052008577
NO. CUOTAS: 2,400.00	VALOR: \$24,000,000.00
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
NO. CUOTAS: 2,400.00	VALOR: \$24,000,000.00
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
NO. CUOTAS: 2,400.00	VALOR: \$24,000,000.00
MOURE PEREZ JUAN GUILLERMO	C.C. 00080412281
NO. CUOTAS: 2,400.00	VALOR: \$24,000,000.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR : \$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C.00079782747
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C.00079376996
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU

ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : elizabeth.barbosa@olarteraisbeck.com

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 30 DE MARZO DE 2007

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2007

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUÍ CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCIÓN, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *
* * *

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

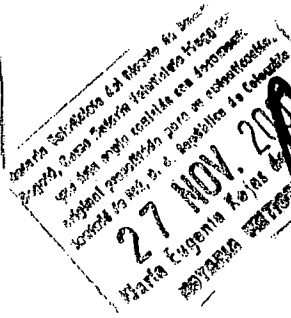
FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

M. L. M.



Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
<u>Certificado</u>	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	9 de Noviembre de 2007
7. Por:	Michellene Davis, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A308530
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey
10. Firma:	Sello del Estado
	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Dumayas W. - Aut."

Fecha: 21 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-144

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjust

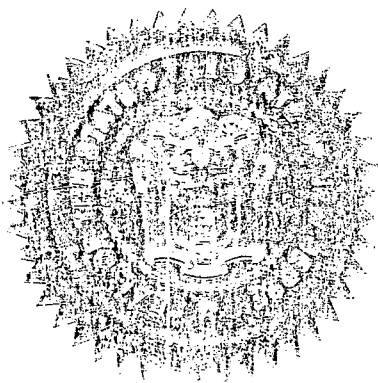
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF NOVEMBER 2007
7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A308530
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Michellene Davis

General Power

Poder General

The undersigned,

El suscrito,

MERCK FROSST CANADA LTD.

domiciled in

domiciliado en

16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1., Canada

hereby appoint Olarte Raisbeck Frieri Moure & Castro Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck Frieri Moure & Castro Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Zayde Chahín
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Lina Mosquera
Catalina Barbaefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Carolina Romero
Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Signature/Firma: X Donna L. Margiotto

Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha: October 30, 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
October 30, 2007

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of **MERCK FROSST CANADA LTD.**

3. That **MERCK FROSST CANADA LTD.**,
having its principal place of business located in
**16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Québec H9H 3L1, Canada**
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 – Patent
Matters, amended April 24, 2007 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at a
meeting held on April 24, 2007.

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

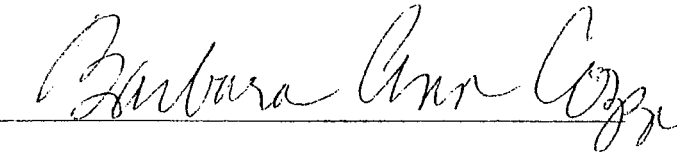
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

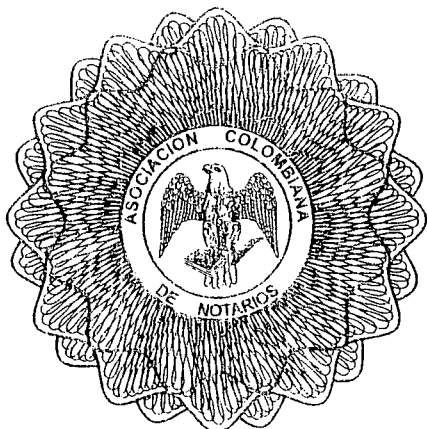
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):X



BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

WK 6300372



todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma (ilegible) Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration, fecha: October 30,2007. -----

Ciudad País: Rahway, Nj, USA.-----

CERTIFICACION NOTARIAL En esta fecha October 30, 2007 el Notario Público suscrito certifica: 1. Que DONNA L. MARGIOTTO mayor de edad y domiciliado en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USSA. Suscribió el documento que antecede.-----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Señor Manager, Patent Administration de MERCK FROSST CANADA LTD.-----

3.- Que MERCK FROSST CANADA LTD., con sede principal ubicada en 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1., Canada está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprende su objeto social.-----

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.-----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3,4, fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) autentico(s).-----

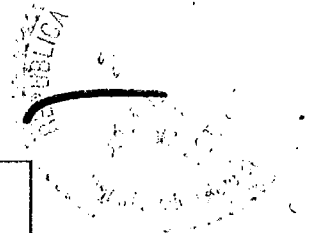
Notario Público (firma) BARBARA ANN COZZI ... -----
(Traducción apostilla).-----

APOSTILLA

(Convención Du la Haye Du 5 octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público.



2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi.-----
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.- --
- 4 Lleva el sello/estampilla de: Barbara Ann Cozzi, Notario.- --

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey.-----
6. El: 9 de Noviembre de 2007.-----
7. Por: Michellene Davis, Tesorero de New Jersey. -----
- 8 Bajo el No.: A308530.- -----
9. Sello/ Estampilla: El estado de New Jersey sello del estado-
10. Firma: (Firmado).- -----

Certificación: Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto "Dumayas W.- Aut." -----

Fecha: 21 de Noviembre de 2007. -----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.-----

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.-----

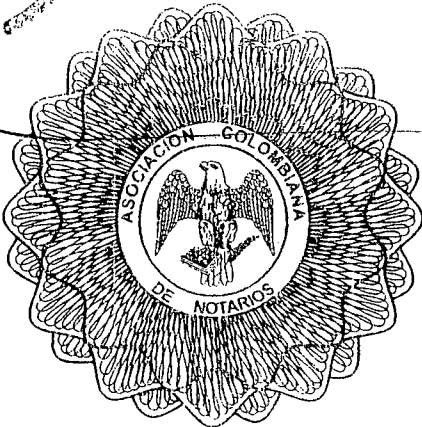
E-mail: treseser1@yahoo.com. No.10-144.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que todas las informaciones consignadas en el presente instrumento son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

WK

6300373



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y

firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A
los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el
presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará
correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos
por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos
WK 6300387, WK 6300372, WK 6300373. 7 - - - - -

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 9.230.00 /

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'732 747 B7A

TEL: 601-7700

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

redb.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1449
de fecha 27 de Noviembre de 2007
tomada de su original que expido en
Siete (7) hojas íntiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1976) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 NOV. 2007

El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/064474 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/14 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CA2007/002139

(22) International Filing Date:

28 November 2007 (28.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/872,216 1 December 2006 (01.12.2006) US
60/898,900 1 February 2007 (01.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK FROSST CANADA LTD.** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LACHANCE, Nicolas** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). **LI, Chun, Sing** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). **LECLERC, Jean-Philippe** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). **RAMTOHUL, Yeeman, K.** [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(74) Agent: **OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., s.r.l.**; Suite 1600, 1981 McGill College Avenue, Montréal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

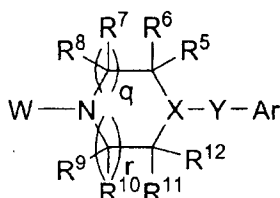
Declarations under Rule 4.17:

- 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: AZACYCLOALKANE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF STEAROYL-COENZYME A DELTA-9 DESATURASE



(I)

(57) Abstract: Azacycloalkane derivatives of structural formula I are selective inhibitors of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase (SCD1) relative to other known stearoyl-coenzyme A desaturases. The compounds of the present invention are useful for the prevention and treatment of conditions related to abnormal lipid synthesis and metabolism, including cardiovascular disease, such as atherosclerosis; obesity; diabetes; neurological disease; metabolic syndrome; insulin resistance; and liver steatosis.



TITLE OF THE INVENTION

AZACYCLOALKANE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF STEAROYL-COENZYME A
DELTA-9 DESATURASE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to azacycloalkane derivatives which are inhibitors of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase (SCD) and the use of such compounds to control, prevent and/or treat conditions or diseases mediated by SCD activity. The compounds of the present invention are useful for the control, prevention and treatment of conditions and diseases related to abnormal lipid synthesis and metabolism, including cardiovascular disease, such as atherosclerosis; obesity; diabetes; neurological disease; metabolic syndrome; insulin resistance; cancer; and hepatic steatosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

At least three classes of fatty acyl-coenzyme A (CoA) desaturases (delta-5, delta-6 and delta-9 desaturases) are responsible for the formation of double bonds in mono- and polyunsaturated fatty acyl-CoAs derived from either dietary sources or *de novo* synthesis in mammals. The delta-9 specific stearoyl-CoA desaturases (SCDs) catalyze the rate-limiting formation of the cis-double bond at the C9-C10 position in monounsaturated fatty acyl-CoAs. The preferred substrates are stearoyl-CoA and palmitoyl-CoA, with the resulting oleoyl and palmitoleoyl-CoA as the main components in the biosynthesis of phospholipids, triglycerides, cholesterol esters and wax esters (Dobrzyn and Natami, Obesity Reviews, 6: 169-174 (2005)).

The rat liver microsomal SCD protein was first isolated and characterized in 1974 (Strittmatter et al., PNAS, 71: 4565-4569 (1974)). A number of mammalian SCD genes have since been cloned and studied from various species. For example, two genes have been identified from rat (SCD1 and SCD2, Thiede et al., J. Biol. Chem., 261, 13230-13235 (1986)), Mihara, K., J. Biochem. (Tokyo), 108: 1022-1029 (1990)); four genes from mouse (SCD1, SCD2, SCD3 and SCD4) (Miyazaki et al., J. Biol. Chem., 278: 33904-33911 (2003)); and two genes from human (SCD1 and ACOD4 (SCD2)), (Zhang, et al., Biochem. J., 340: 255-264 (1991); Beiraghi, et al., Gene, 309: 11-21 (2003); Zhang et al., Biochem. J., 388: 135-142 (2005)). The involvement of SCDs in fatty acid metabolism has been known in rats and mice since the 1970's (Oshino, N., Arch. Biochem. Biophys., 149: 378-387 (1972)). This has been further supported by the biological studies of a) Asebia mice that carry the natural mutation in the SCD1 gene (Zheng et al., Nature Genetics, 23: 268-270 (1999)), b) SCD1-null mice from targeted gene deletion (Ntambi, et al., PNAS, 99: 11482-11486 (2002), and c) the suppression of SCD1 expression during leptin-induced weight loss (Cohen et al., Science, 297: 240-243 (2002)). The potential benefits of pharmacological inhibition of SCD activity has been demonstrated with

anti-sense oligonucleotide inhibitors (ASO) in mice (Jiang, et al., J. Clin. Invest., 115: 1030-1038 (2005)). ASO inhibition of SCD activity reduced fatty acid synthesis and increased fatty acid oxidation in primary mouse hepatocytes. Treatment of mice with SCD-ASOs resulted in the prevention of diet-induced obesity, reduced body adiposity, hepatomegaly, steatosis, postprandial plasma insulin and glucose levels, reduced *de novo* fatty acid synthesis, decreased the expression of lipogenic genes, and increased the expression of genes promoting energy expenditure in liver and adipose tissues. Thus, SCD inhibition represents a novel therapeutic strategy in the treatment of obesity and related metabolic disorders.

There is compelling evidence to support that elevated SCD activity in humans is directly implicated in several common disease processes. For example, there is an elevated hepatic lipogenesis to triglyceride secretion in non-alcoholic fatty liver disease patients (Diraison, et al., Diabetes Metabolism, 29: 478-485 (2003)); Donnelly, et al., J. Clin. Invest., 115: 1343-1351 (2005)). The postprandial *de novo* lipogenesis is significantly elevated in obese subjects (Marques-Lopes, et al., American Journal of Clinical Nutrition, 73: 252-261 (2001)). There is a significant correlation between a high SCD activity and an increased cardiovascular risk profile including elevated plasma triglycerides, a high body mass index and reduced plasma HDL (Attie, et al., J. Lipid Res., 43: 1899-1907 (2002)). SCD activity plays a key role in controlling the proliferation and survival of human transformed cells (Scaglia and Igal, J. Biol. Chem., (2005)).

Other than the above mentioned anti-sense oligonucleotides, inhibitors of SCD activity include non-selective thia-fatty acid substrate analogs [B. Behrouzian and P.H. Buist, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 107-112 (2003)], cyclopropenoid fatty acids (Raju and Reiser, J. Biol. Chem., 242: 379-384 (1967)), certain conjugated long-chain fatty acid isomers (Park, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1486: 285-292 (2000)), a series of pyridazine derivatives disclosed in published international patent application publications WO 2005/011653, WO 2005/011654, WO 2005/011656, WO 2005/011656, and WO 2005/011657, all assigned to Xenon Pharmaceuticals, Inc., and a series of heterocyclic derivatives disclosed international patent application publications WO 2006/014168, WO 2006/034279, WO 2006/034312, WO 2006/034315, WO 2006/034338, WO 2006/034341, WO 2006/034440, WO 2006/034441, and WO 2006/034446, all assigned to Xenon Pharmaceuticals, Inc.

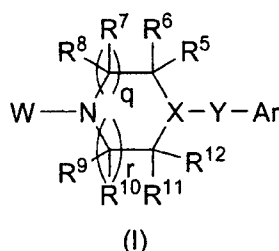
The present invention is concerned with novel azacycloalkane derivatives as inhibitors of stearoyl-CoA delta-9 desaturase which are useful in the treatment and/or prevention of various conditions and diseases mediated by SCD activity including those related, but not limited, to elevated lipid levels, as exemplified in non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, obesity, diabetes, metabolic syndrome, and insulin resistance.

The role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism has been described by M. Miyazaki and J.M. Ntambi, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 113-121 (2003). The therapeutic potential of the pharmacological manipulation of

SCD activity has been described by A. Dobryzn and J.M. Ntambi, in "Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment," Obesity Reviews, 6: 169-174 (2005).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to azacycloalkane derivatives of structural formula I:



These azacycloalkane derivatives are effective as inhibitors of SCD. They are therefore useful for the treatment, control or prevention of disorders responsive to the inhibition of SCD, such as diabetes, insulin resistance, lipid disorders, obesity, atherosclerosis, and metabolic syndrome.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of disorders, diseases, or conditions responsive to inhibition of SCD in a subject in need thereof by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of Type 2 diabetes, insulin resistance, obesity, lipid disorders, atherosclerosis, and metabolic syndrome by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of obesity by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of Type 2 diabetes by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of atherosclerosis by administering the compounds of the present invention in

6

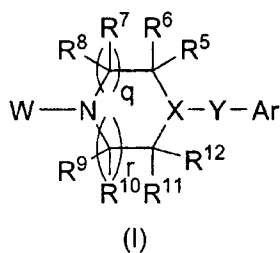
combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods for the treatment, control, or prevention of lipid disorders by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods for treating metabolic syndrome by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is concerned with azacycloalkane derivatives useful as inhibitors of SCD. Compounds of the present invention are described by structural formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

q is 0 or 1;

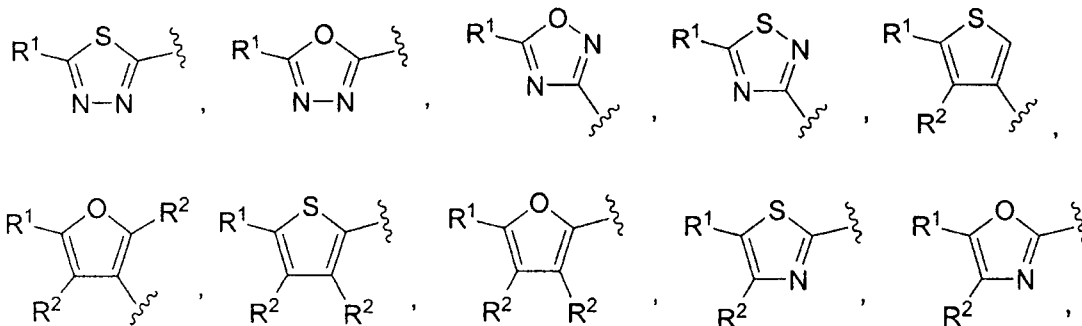
r is 0 or 1;

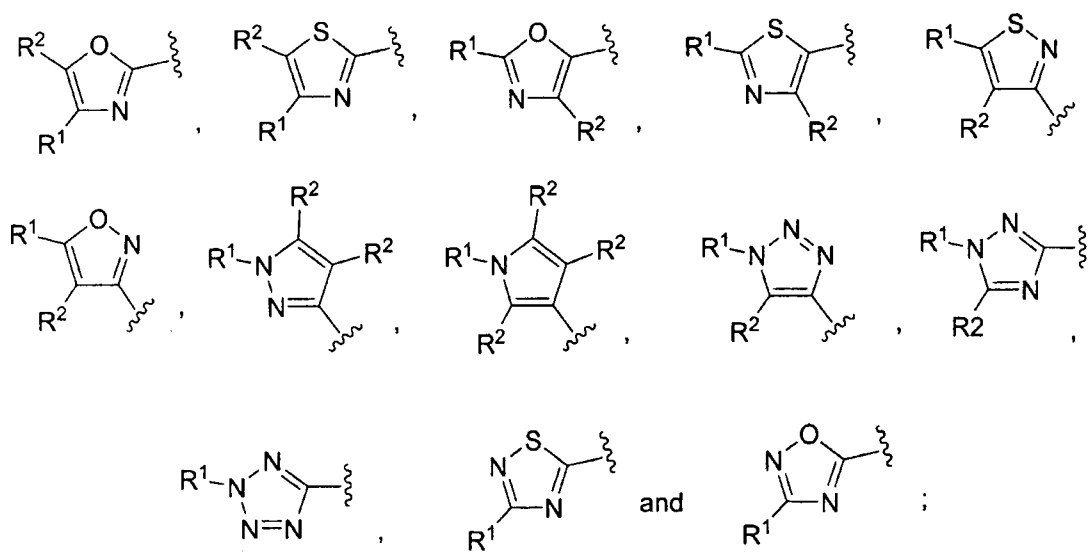
Z is O, S, or NR⁴;

X-Y is N-C(O), N-CR^aR^b, CR¹⁴-O, CR¹⁴-S(O)₀₋₂, or CR¹³-CR^aR^b;

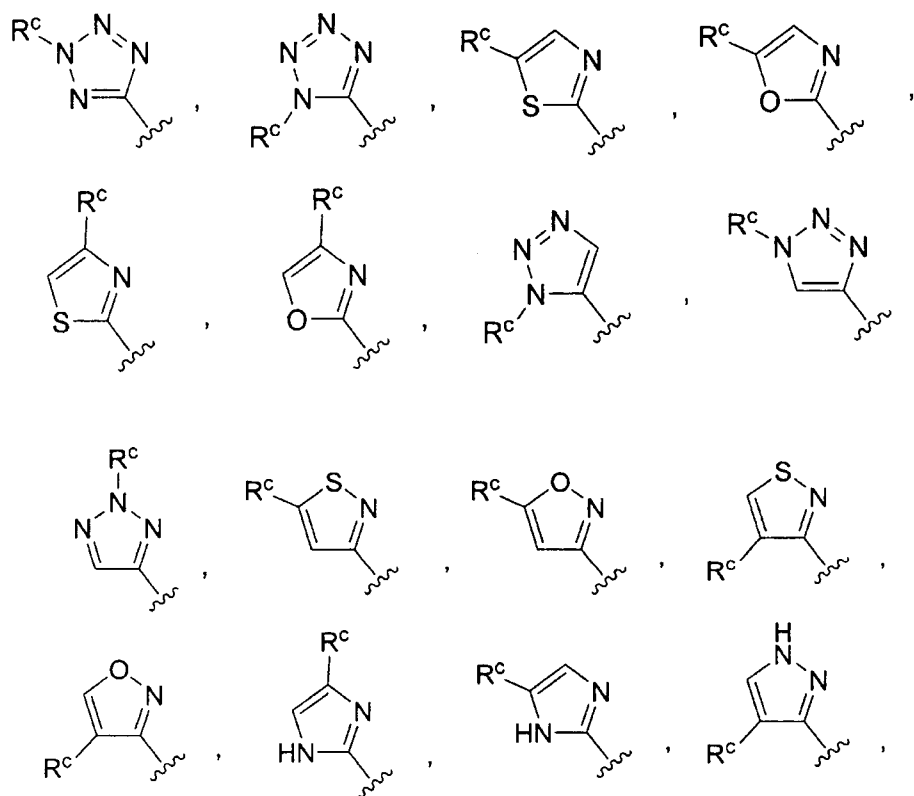
R^a and R^b are each independently hydrogen or C₁₋₃ alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from fluorine and hydroxy;

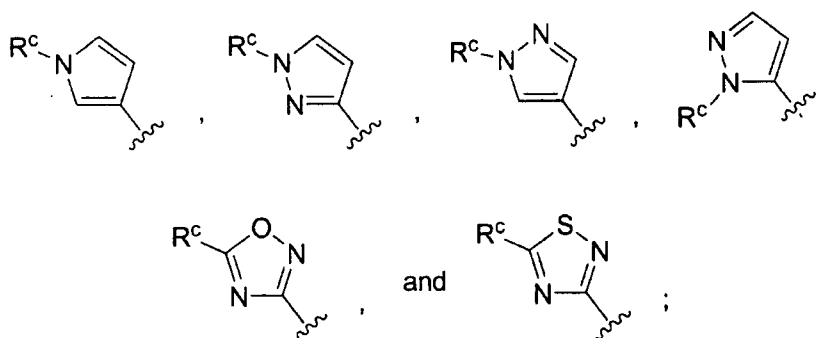
W is heteroaryl selected from the group consisting of:





R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of:





wherein R^c is $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mCO_2C_{1-3}$ alkyl, $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_pCO_2H$, or $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_pCO_2C_{1-3}$ alkyl; wherein any methylene (CH_2) carbon atom in $(CH_2)_m$ or $(CH_2)_p$ is optionally substituted with one hydroxy, one amino, or one to two fluorines; and wherein said R^1 heteroaryl ring is optionally substituted with one substituent independently selected from the group consisting of cyano, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfonyl, and trifluoromethyl;

each R^2 is independently selected from the group consisting of:

- hydrogen,
- halogen,
- hydroxy,
- cyano,
- amino,
- nitro,
- C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one to five fluorines,
- C_{1-4} alkoxy, optionally substituted with one to five fluorines,
- C_{1-4} alkylthio, optionally substituted with one to five fluorines,
- C_{1-4} alkylsulfonyl,
- carboxy,
- C_{1-4} alkyloxycarbonyl, and
- C_{1-4} alkylcarbonyl;

Ar is phenyl, naphthyl, or heteroaryl optionally substituted with one to five R^3 substituents;

each R^3 is independently selected from the group consisting of:

- C_{1-6} alkyl,
- C_{2-6} alkenyl,
- $(CH_2)_n$ -phenyl,
- $(CH_2)_n$ -naphthyl,
- $(CH_2)_n$ -heteroaryl,
- $(CH_2)_n$ -heterocyclyl,
- $(CH_2)_nC_{3-7}$ cycloalkyl,

C9

halogen,
nitro,
(CH₂)_nOR⁴,
(CH₂)_nN(R⁴)₂,
(CH₂)_nC≡N,
(CH₂)_nCO₂R⁴,
(CH₂)_nNR⁴SO₂R⁴,
(CH₂)_nSO₂N(R⁴)₂,
(CH₂)_nS(O)₀₋₂R⁴,
(CH₂)_nNR⁴C(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nC(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nNR⁴C(O)R⁴,
(CH₂)_nNR⁴CO₂R⁴,
(CH₂)_nC(O)R⁴,
O(CH₂)_nC(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-phenyl,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-naphthyl,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-heteroaryl,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-heterocyclyl,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-C₃₋₇ cycloalkyl,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-OR⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-NR⁴SO₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-C≡N,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-CO₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-SO₂N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-S(O)₀₋₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-NR⁴C(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-C(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-NR⁴C(O)R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-NR⁴CO₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-C(O)R⁴,
CF₃,
CH₂CF₃,
OCF₃, and
OCH₂CF₃;

29

in which phenyl, naphthyl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, trifluoromethyl, and C₁₋₄ alkoxy, optionally substituted with one to five fluorines; and wherein any methylene (CH₂) carbon atom in R³ is optionally substituted with one to two groups independently selected from fluorine, hydroxy, and C₁₋₄ alkyl; or two substituents when on the same methylene (CH₂) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group;

each R⁴ is independently selected from the group consisting of

hydrogen,
C₁₋₆ alkyl,
(CH₂)_n-phenyl,
(CH₂)_n-heteroaryl,
(CH₂)_n-naphthyl, and
(CH₂)_nC₃₋₇ cycloalkyl;

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, and cycloalkyl are optionally substituted with one to three groups independently selected from halogen, C₁₋₄ alkyl, and C₁₋₄ alkoxy; or two R⁴ groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH, and NC₁₋₄ alkyl;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² are each independently hydrogen, fluorine, or C₁₋₃ alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from fluorine and hydroxy;

R¹³ is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, fluorine, or hydroxy;

each R¹⁴ is hydrogen or C₁₋₃ alkyl;

each m is independently an integer from 0 to 4;

each p is independently an integer from 1 to 3;

each n is independently an integer from 0 to 2;

each s is independently an integer from 1 to 3; and

each t is independently an integer from 1 to 3.

In one embodiment of the compounds of the present invention, m is 1 or 2. In a class of this embodiment, m is 1.

In a second embodiment of the compounds of the present invention, q and r are both 1, affording a 6-membered piperidine ring.

In a third embodiment of the compounds of the present invention, q is 1 and r is 0, affording a 5-membered pyrrolidine ring.

In a fourth embodiment of the compounds of the present invention, q and r are both 0, affording a 4-membered azetidine ring.

In a fifth embodiment of the compounds of the present invention, X-Y is N-C(O). In a class of this embodiment, Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents as defined above.

In a sixth embodiment of the compounds of the present invention, X-Y is CH-O. In a class of this embodiment, Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents as defined above.

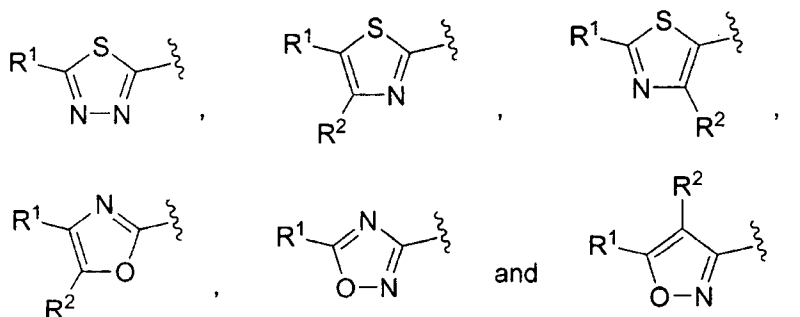
In a seventh embodiment of the compounds of the present invention, X-Y is CH-S(O)_p. In a class of this embodiment, Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents as defined above.

In an eighth embodiment of the compounds of the present invention, X-Y is N-CR^aR^b. In a class of this embodiment, Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents as defined above. In yet another class of this embodiment, R^a and R^b are hydrogen and Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents.

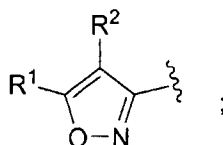
In a ninth embodiment of the compounds of the present invention, X-Y is CR¹³-CR^aR^b. In a class of this embodiment, Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents as defined above. In yet another class of this embodiment, R^a, R^b, and R¹³ are hydrogen and Ar is phenyl substituted with one to three R³ substituents.

In a further embodiment of the compounds of the present invention, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² are each hydrogen.

In yet a further embodiment, W is heteroaryl selected from the group consisting of:

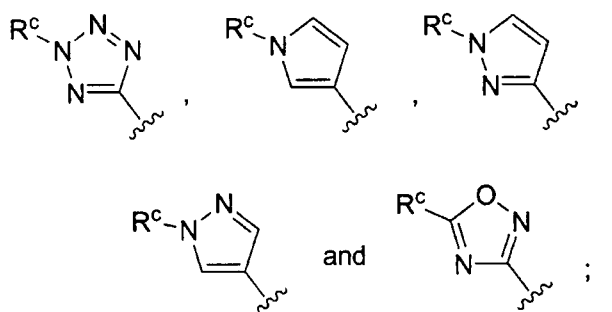


wherein R¹ and R² are as defined above. In a class of this embodiment, R² is hydrogen. In another class of this embodiment, W is

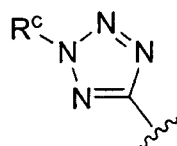


wherein R¹ and R² are as defined above.

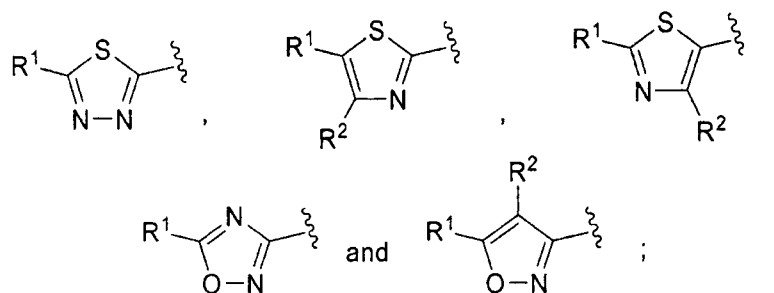
In a yet a further embodiment, R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of



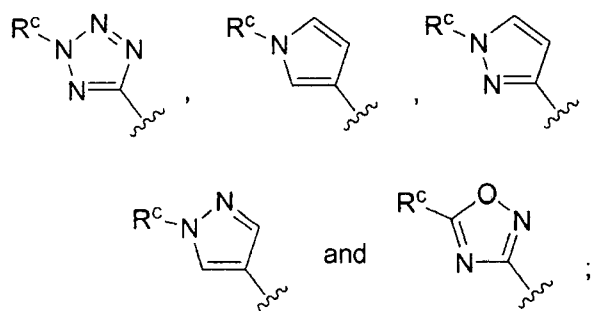
wherein R^c is -CH₂CO₂H or -CH₂CO₂C₁₋₃ alkyl. In a class of this embodiment, R¹ is



In yet a further embodiment of the compounds of the present invention, q and r are both 1; X-Y is CH-O; W is heteroaryl selected from the group consisting of:



and R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of:

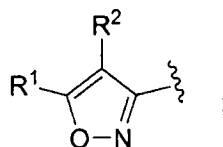




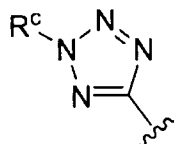
wherein R^c is $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ or $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alkyl.

In a class of this embodiment, R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are each hydrogen.

In another class of this embodiment, W is



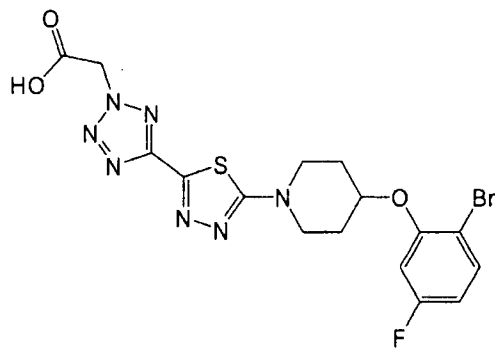
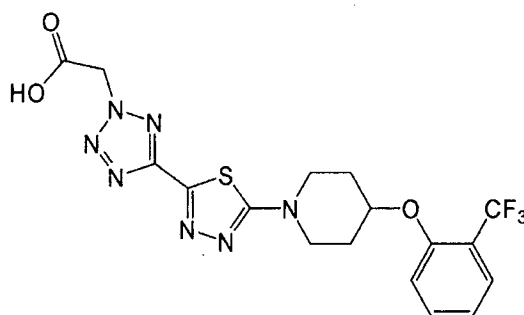
and R^1 is



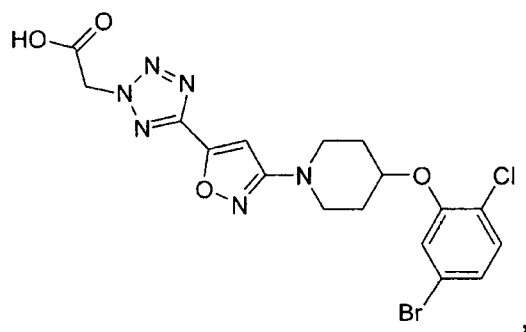
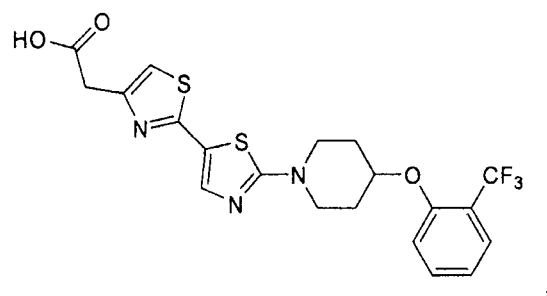
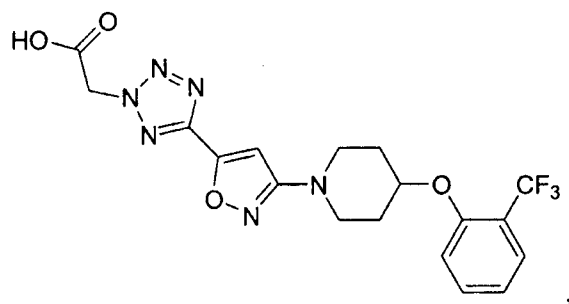
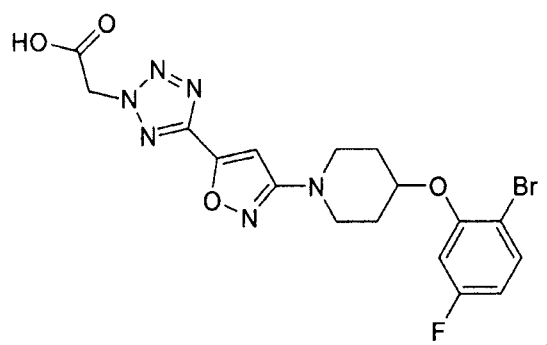
wherein R^c is $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ or $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ alkyl.

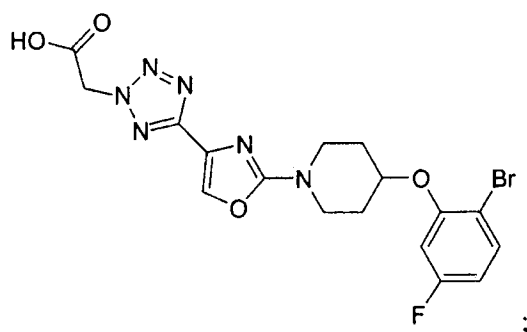
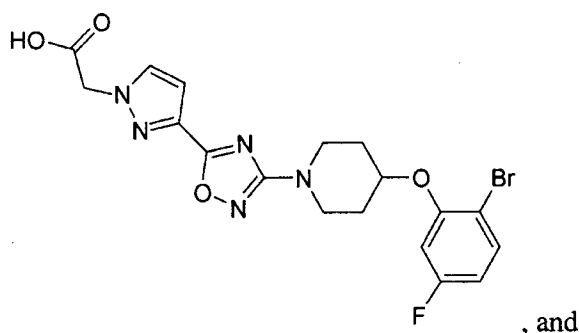
In a subclass of this class, R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are each hydrogen.

Illustrative, but nonlimiting examples, of compounds of the present invention that are useful as inhibitors of SCD are the following:



rd





and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein the following definitions are applicable.

"Alkyl", as well as other groups having the prefix "alk", such as alkoxy and alkanoyl, means carbon chains which may be linear or branched, and combinations thereof, unless the carbon chain is defined otherwise. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, and the like. Where the specified number of carbon atoms permits, e.g., from C₃₋₁₀, the term alkyl also includes cycloalkyl groups, and combinations of linear or branched alkyl chains combined with cycloalkyl structures. When no number of carbon atoms is specified, C₁₋₆ is intended.

"Cycloalkyl" is a subset of alkyl and means a saturated carbocyclic ring having a specified number of carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and the like. A cycloalkyl group generally is monocyclic unless stated otherwise. Cycloalkyl groups are saturated unless otherwise defined.

The term "alkenyl" shall mean straight or branched-chain alkenes having the specified number of carbon atoms. Examples of alkenyl include vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like.

The term "alkoxy" refers to straight or branched chain alkoxides of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkoxy), or any number within this range [i.e., methoxy (MeO-), ethoxy, isopropoxy, etc.].

The term "alkylthio" refers to straight or branched chain alkylsulfides of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkylthio), or any number within this range [i.e., methylthio (MeS-), ethylthio, isopropylthio, etc.].

The term "alkylamino" refers to straight or branched alkylamines of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkylamino), or any number within this range [i.e., methylamino, ethylamino, isopropylamino, t-butylamino, etc.].

The term "alkylsulfonyl" refers to straight or branched chain alkylsulfones of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkylsulfonyl), or any number within this range [i.e., methylsulfonyl (MeSO₂-), ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl, etc.].

The term "alkylsulfinyl" refers to straight or branched chain alkylsulfoxides of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkylsulfinyl), or any number within this range [i.e., methylsulfinyl (MeSO-), ethylsulfinyl, isopropylsulfinyl, etc.].

The term "alkyloxycarbonyl" refers to straight or branched chain esters of a carboxylic acid derivative of the present invention of the number of carbon atoms specified (e.g., C₁₋₆ alkyloxycarbonyl), or any number within this range [i.e., methyloxycarbonyl (MeOCO-), ethyloxycarbonyl, or butyloxycarbonyl].

"Aryl" means a mono- or polycyclic aromatic ring system containing carbon ring atoms. The preferred aryls are monocyclic or bicyclic 6-10 membered aromatic ring systems. Phenyl and naphthyl are preferred aryls. The most preferred aryl is phenyl.

"Heterocyclyl" refer to saturated or unsaturated non-aromatic rings or ring systems containing at least one heteroatom selected from O, S and N, further including the oxidized forms of sulfur, namely SO and SO₂. Examples of heterocycles include tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1,4-dioxane, morpholine, 1,4-dithiane, piperazine, piperidine, 1,3-dioxolane, imidazolidine, imidazoline, pyrroline, pyrrolidine, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolane, dithiolane, 1,3-dioxane, 1,3-dithiane, oxathiane, thiomorpholine, 2-oxopiperidin-1-yl, 2-oxopyrrolidin-1-yl, and 2-oxoazetidin-1-yl, and the like.

"Heteroaryl" means an aromatic or partially aromatic heterocycle that contains at least one ring heteroatom selected from O, S and N. Heteroaryls thus includes heteroaryls fused to other kinds of rings, such as aryls, cycloalkyls and heterocycles that are not aromatic. Examples of heteroaryl groups include: pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl (in particular, 1,3,4-oxadiazol-2-yl and 1,2,4-oxadiazol-3-yl), thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, dihydrobenzofuranyl, indolynyl, pyridazinyl, indazolyl, isoindolyl, dihydrobenzothienyl, indolizynyl, cinnolynyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, carbazolyl, benzodioxolyl, quinoxalinyl, purinyl, furazanyl, isobenzylfuranyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, dibenzofuranyl, and

the like. For heterocyclyl and heteroaryl groups, rings and ring systems containing from 3-15 atoms are included, forming 1-3 rings.

"Halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine. Chlorine and fluorine are generally preferred. Fluorine is most preferred when the halogens are substituted on an alkyl or alkoxy group (e.g. CF_3O and $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Compounds of structural formula I may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of the compounds of structural formula I.

Compounds of structural formula I may be separated into their individual diastereoisomers by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, for example methanol or ethyl acetate or a mixture thereof, or via chiral chromatography using an optically active stationary phase. Absolute stereochemistry may be determined by X-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration.

Alternatively, any stereoisomer of a compound of the general structural formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known absolute configuration.

If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which methods are well known in the art.

Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

Some of the compounds described herein may exist as tautomers, which have different points of attachment of hydrogen accompanied by one or more double bond shifts. For example, a ketone and its enol form are keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are encompassed with compounds of the present invention.

It will be understood that, as used herein, references to the compounds of structural formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts, and also salts

that are not pharmaceutically acceptable when they are used as precursors to the free compounds or their pharmaceutically acceptable salts or in other synthetic manipulations.

The compounds of the present invention may be administered in the form of a pharmaceutically acceptable salt. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts of basic compounds encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salt" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid. Representative salts of basic compounds of the present invention include, but are not limited to, the following: acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, hexylresorcinate, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, N-methylglucamine ammonium salt, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, sulfate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide and valerate. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof include, but are not limited to, salts derived from inorganic bases including aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic, mangamous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, cyclic amines, and basic ion-exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

Also, in the case of a carboxylic acid (-COOH) or alcohol group being present in the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable esters of carboxylic acid derivatives, such as methyl, ethyl, or pivaloyloxymethyl, or acyl derivatives of alcohols, such as acetyl, pivaloyl, benzoyl, and aminoacyl, can be employed. Included are those esters and acyl groups known in the art for modifying the solubility or hydrolysis characteristics for use as sustained-release or prodrug formulations.

Solvates, in particular hydrates, of the compounds of structural formula I are included in the present invention as well.

29

The subject compounds are useful in a method of inhibiting the stearyl-coenzyme A delta-9 desaturase enzyme (SCD) in a patient such as a mammal in need of such inhibition comprising the administration of an effective amount of the compound. The compounds of the present invention are therefore useful to control, prevent, and/or treat conditions and diseases mediated by high or abnormal SCD enzyme activity.

Thus, one aspect of the present invention concerns a method of treating hyperglycemia, diabetes or insulin resistance in a mammalian patient in need of such treatment, which comprises administering to said patient an effective amount of a compound in accordance with structural formula I or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

A second aspect of the present invention concerns a method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus (Type 2 diabetes) in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient an antidiabetic effective amount of a compound in accordance with structural formula I.

A third aspect of the present invention concerns a method of treating obesity in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to treat obesity.

A fourth aspect of the invention concerns a method of treating metabolic syndrome and its sequelae in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to treat metabolic syndrome and its sequelae. The sequelae of the metabolic syndrome include hypertension, elevated blood glucose levels, high triglycerides, and low levels of HDL cholesterol.

A fifth aspect of the invention concerns a method of treating a lipid disorder selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to treat said lipid disorder.

A sixth aspect of the invention concerns a method of treating atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with structural formula I in an amount effective to treat atherosclerosis.

A seventh aspect of the invention concerns a method of treating cancer in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with structural formula I in an amount effective to treat cancer.

A further aspect of the invention concerns a method of treating a condition selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12)

30

atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) fatty liver disease, (21) polycystic ovary syndrome, (22) sleep-disordered breathing, (23) metabolic syndrome, and (24) other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to treat said condition.

Yet a further aspect of the invention concerns a method of delaying the onset of a condition selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) fatty liver disease, (21) polycystic ovary syndrome, (22) sleep-disordered breathing, (23) metabolic syndrome, and (24) other conditions and disorders where insulin resistance is a component, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to delay the onset of said condition.

Yet a further aspect of the invention concerns a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) fatty liver disease, (21) polycystic ovary syndrome, (22) sleep-disordered breathing, (23) metabolic syndrome, and (24) other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to reduce the risk of developing said condition.

In addition to primates, such as humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. For instance, mammals including, but not limited to, cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, guinea pigs, rats or other bovine, ovine, equine, canine, feline, rodent, such as a mouse, species can be treated. However, the method can also be practiced in other species, such as avian species (e.g., chickens).

The present invention is further directed to a method for the manufacture of a medicament for inhibiting stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase enzyme activity in humans

and animals comprising combining a compound of the present invention with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. More particularly, the present invention is directed to the use of a compound of structural formula I in the manufacture of a medicament for use in treating a condition selected from the group consisting of hyperglycemia, Type 2 diabetes, insulin resistance, obesity, and a lipid disorder in a mammal, wherein the lipid disorder is selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, and high LDL.

The subject treated in the present methods is generally a mammal, preferably a human being, male or female, in whom inhibition of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase enzyme activity is desired. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s) and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The terms "administration of" and "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual in need of treatment.

The utility of the compounds in accordance with the present invention as inhibitors of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase (SCD) enzyme activity may be demonstrated by the following microsomal and whole-cell based assays:

I. SCD-induced rat liver microsome assay:

The activity of compounds of formula I against the SCD enzyme is determined by following the conversion of radiolabeled-stearoyl-CoA to oleoyl-CoA using SCD1-induced rat liver microsome and a previously published procedure with some modifications (Joshi, et al., J. Lipid Res., 18: 32-36 (1977)). After feeding wistar rats with a high carbohydrate/fat-free rodent diet (LabDiet # 5803, Purina) for 3 days, the SCD-induced livers were homogenized (1:10 w/v)

in 250 mM sucrose, 1 mM EDTA, 5 mM DTT and 50 mM Tris-HCl (pH 7.5). After a 20 min centrifugation (18,000 $\times g$ /4 °C) to remove tissue and cell debris, the microsome was prepared by a 100,000 $\times g$ centrifugation (60 min) with the resulting pellet suspended in 100 mM sodium phosphate, 20% glycerol and 2 mM DTT. Test compound in 2 μ L DMSO was incubated for 15 min. at room temperature with 180 μ L of the microsome (typically at about 100 μ g/mL, in Tris-HCl buffer (100 mM, pH 7.5), ATP (5 mM), Coenzyme A (0.1 mM), Triton X-100 (0.5 mM) and NADH (2 mM)). The reaction was initiated by the addition of 20 μ L of [^{3} H]- Stearoyl- CoA (final concentration at 2 μ M with the radioactivity concentration at 1 μ Ci/mL), and terminated by the addition of 150 μ L of 1N sodium hydroxide. After 60 min at room temperature to hydrolyze the oleoyl-CoA and stearoyl-CoA, the solution was acidified by the addition of 150 μ L of 15% phosphoric acid (v/v) in ethanol supplemented with 0.5 mg/mL stearic acid and 0.5 mg/mL oleic acid. [^{3} H]-oleic acid and [^{3} H]-stearic acid were then quantified on a HPLC that is equipped with a C-18 reverse phase column and a Packard Flow Scintillation Analyzer. Alternatively, the reaction mixture (80 μ L) was mixed with a calcium chloride/charcoal aqueous suspension (100 μ L of 15% (w/v) charcoal plus 20 μ L of 2 N CaCl_2). The resulting mixture was centrifuged to precipitate the radioactive fatty acid species into a stable pellet. Tritiated water from SCD-catalyzed desaturation of 9,10- ^{3} H-stearoyl-CoA was quantified by counting 50 μ L of the supernatant on a scintillation counter.

II. Whole cell-based SCD (delta-9), delta-5 and delta-6 desaturase assays:

Human HepG2 cells were grown on 24-well plates in MEM media (Gibco cat# 11095-072) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum at 37 °C under 5% CO_2 in a humidified incubator. Test compound dissolved in the media was incubated with the subconfluent cells for 15 min at 37 °C. [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-stearic acid was added to each well to a final concentration of 0.05 μ Ci/mL to detect SCD-catalyzed [^{14}C]-oleic acid formation. 0.05 μ Ci/mL of [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-eicosatrienoic acid or [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-linolenic acid plus 10 μ M of 2-amino-N-(3-chlorophenyl)benzamide (a delta-5 desaturase inhibitor) was used to index the delta-5 and delta-6 desaturase activities, respectively. After 4 h incubation at 37 °C, the culture media was removed and the labeled cells were washed with PBS (3 $\times$ 1 mL) at room temperature. The labeled cellular lipids were hydrolyzed under nitrogen at 65 °C for 1 h using 400 μ L of 2N sodium hydroxide plus 50 μ L of L- α -phosphatidylcholine (2 mg/mL in isopropanol, Sigma #P-3556). After acidification with phosphoric acid (60 μ L), the radioactive species were extracted with 300 μ L of acetonitrile and quantified on a HPLC that was equipped with a C-18 reverse phase column and a Packard Flow Scintillation Analyzer. The levels of [^{14}C]-oleic acid over [^{14}C]-stearic acid, [^{14}C]-arachidonic acid over [^{14}C]-eicosatrienoic acid, and [^{14}C]-eicosatetraenoic acid (8,11,14,17) over [^{14}C]-linolenic acid were used as the corresponding activity indices of SCD, delta-5 and delta-6 desaturase, respectively.

33

The SCD inhibitors of formula I, particularly the inhibitors of Examples 1 to 20, exhibit an inhibition constant IC_{50} of less than 1 μM and more typically less than 0.1 μM . Generally, the IC_{50} ratio for delta-5 or delta-6 desaturases to SCD for a compound of formula I, particularly for Examples 1 to 20, is at least about ten or more, and preferably about one hundred or more.

In Vivo Efficacy of Compounds of the Present Invention:

The *in vivo* efficacy of compounds of formula I was determined by following the conversion of $[1-^{14}C]$ -stearic acid to $[1-^{14}C]$ -oleic acid in animals as exemplified below. Mice were dosed with a compound of formula I and one hour later the radioactive tracer, $[1-^{14}C]$ -stearic acid, was dosed at 20 $\mu Ci/kg$ IV. At 3 h post dosing of the compound, the liver was harvested and then hydrolyzed in 10 N sodium hydroxide for 24 h at 80 $^{\circ}C$, to obtain the total liver fatty acid pool. After phosphoric acid acidification of the extract, the amount of $[1-^{14}C]$ -stearic acid and $[1-^{14}C]$ -oleic acid was quantified on a HPLC that was equipped with a C-18 reverse phase column and a Packard Flow Scintillation Analyzer.

The subject compounds are further useful in a method for the prevention or treatment of the aforementioned diseases, disorders and conditions in combination with other agents.

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, suppression or amelioration of diseases or conditions for which compounds of Formula I or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula I. When a compound of Formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of Formula I is preferred. However, the combination therapy may also include therapies in which the compound of formula I and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of Formula I.

Examples of other active ingredients that may be administered in combination with a compound of formula I, and either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include, but are not limited to:

- (a) dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitors;

34

(b) insulin sensitizers including (i) PPAR γ agonists, such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, balaglitazone, and the like) and other PPAR ligands, including PPAR α/γ dual agonists, such as KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, PPAR α agonists, such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), and selective PPAR γ modulators (SPPAR γ M's), such as disclosed in WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, and WO 2004/066963; (ii) biguanides, such as metformin hydrochloride; and (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors;

(c) insulin or insulin mimetics, including rapid acting insulin, regular insulin, long acting insulin, complexed forms of insulin and the like, administered by any conventional route, such as subcutaneous, intradermal or intramuscular injection, oral, transdermal, intranasal, intrapulmonary, and the like;

(d) sulfonylureas and other insulin secretagogues, such as tolbutamide, glyburide, glipizide, glimepiride, and meglitinides, such as nateglinide and repaglinide;

(e) α -glucosidase inhibitors (such as acarbose and miglitol);

(f) glucagon receptor antagonists, such as those disclosed in WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, and WO 00/69810;

(g) GLP-1, GLP-1 analogues or mimetics, and GLP-1 receptor agonists, such as exendin-4 (exenatide), liraglutide (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, and those disclosed in WO 00/42026 and WO 00/59887;

(h) GIP and GIP mimetics, such as those disclosed in WO 00/58360, and GIP receptor agonists;

(i) PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor agonists such as those disclosed in WO 01/23420;

(j) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, and rosuvastatin, and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotiny alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR α agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), (v) PPAR α/γ dual agonists, such as naveglitazar and muraglitazar, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, such as beta-sitosterol and ezetimibe, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as avasimibe, and (viii) CETP inhibitors, such as torcetrapib, JTT-705, and compounds disclosed in WO2005/100298, WO2006/014357, and WO2006/014413, and (ix) phenolic anti-oxidants, such as probucol;

(k) PPAR δ agonists, such as those disclosed in WO 97/28149;

(l) antiobesity compounds, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y $_1$ or Y $_5$ antagonists, CB1 receptor inverse agonists and



antagonists, β_3 adrenergic receptor agonists, melanocortin-receptor agonists, in particular melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, bombesin receptor agonists (such as bombesin receptor subtype-3 agonists), and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists;

(m) ileal bile acid transporter inhibitors;

(n) agents intended for use in inflammatory conditions such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, azulfidine, and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors;

(o) antihypertensive agents, such as diuretics, e.g., hydrochlorothiazide, furosemide, and the like; beta adrenergic blocking drugs, such as propranolol, metoprolol and the like; ACE inhibitors (such as enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, and tandolapril); A-II receptor blockers (such as losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, and eprosartan) and calcium channel blockers, such as amlodipine, diltiazem and verapamil;

(p) glucokinase activators (GKAs), such as those disclosed in WO 03/015774; WO 04/076420; and WO 04/081001;

(q) inhibitors of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, such as those disclosed in U.S. Patent No. 6,730,690; WO 03/104207; and WO 04/058741;

(r) inhibitors of fructose 1,6-bisphosphatase, such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; and 6,489,476;

(s) acetyl CoA carboxylase-1 and/or -2 inhibitors;

(t) AMPK activators; and

(u) agonists of GPR-119.

Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors that can be combined with compounds of structural formula I include those disclosed in US Patent No. 6,699,871; WO 02/076450 (3 October 2002); WO 03/004498 (16 January 2003); WO 03/004496 (16 January 2003); EP 1 258 476 (20 November 2002); WO 02/083128 (24 October 2002); WO 02/062764 (15 August 2002); WO 03/000250 (3 January 2003); WO 03/002530 (9 January 2003); WO 03/002531 (9 January 2003); WO 03/002553 (9 January 2003); WO 03/002593 (9 January 2003); WO 03/000180 (3 January 2003); WO 03/082817 (9 October 2003); WO 03/000181 (3 January 2003); WO 04/007468 (22 January 2004); WO 04/032836 (24 April 2004); WO 04/037169 (6 May 2004); and WO 04/043940 (27 May 2004). Specific DPP-IV inhibitor compounds include sitagliptin (MK-0431); vildagliptin (LAF 237); denagliptin; P93/01; saxagliptin (BMS 477118); RO0730699; MP513; alogliptin (SYR-322); ABT-279; PHX1149; GRC-8200; TS021; and pharmaceutically acceptable salt thereof.

Antiobesity compounds that can be combined with compounds of structural formula I include fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y₁ or Y₅ antagonists, cannabinoid CB1 receptor antagonists or inverse agonists,

96

melanocortin receptor agonists, in particular, melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, bombesin receptor agonists, and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists. For a review of anti-obesity compounds that can be combined with compounds of structural formula I, see S. Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick and K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); and J.A. Fernandez-Lopez, et al., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62: 915-944 (2002).

Neuropeptide Y5 antagonists that can be combined with compounds of structural formula I include those disclosed in U.S. Patent No. 6,335,345 (1 January 2002) and WO 01/14376 (1 March 2001); and specific compounds identified as GW 59884A; GW 569180A; LY366377; and CGP-71683A.

CB1 receptor antagonists or inverse agonists that can be combined with compounds of formula I include those disclosed in PCT Publication WO 03/007887; U.S. Patent No. 5,624,941, such as rimonabant; U.S. Patent No. 6,972,295, such as taranabant; PCT Publication WO 02/076949, such as SLV-319; U.S. Patent No. 6,028,084; PCT Publication WO 98/41519; PCT Publication WO 00/10968; PCT Publication WO 99/02499; U.S. Patent No. 5,532,237; U.S. Patent No. 5,292,736; PCT Publication WO 03/086288; PCT Publication WO 03/087037; PCT Publication WO 04/048317; PCT Publication WO 03/007887; PCT Publication WO 03/063781; PCT Publication WO 03/075660; PCT Publication WO 03/077847; PCT Publication WO 03/082190; PCT Publication WO 03/082191; PCT Publication WO 03/087037; PCT Publication WO 03/086288; PCT Publication WO 04/012671; PCT Publication WO 04/029204; PCT Publication WO 04/040040; PCT Publication WO 01/64632; PCT Publication WO 01/64633; and PCT Publication WO 01/64634.

Melanocortin-4 receptor (MC4R) agonists useful in the present invention include, but are not limited to, those disclosed in US 6,294,534, US 6,350,760, 6,376,509, 6,410,548, 6,458,790, US 6,472,398, US 5837521, US 6699873, which are hereby incorporated by reference in their entirety; in US Patent Application Publication Nos. US 2002/0004512, US2002/0019523, US2002/0137664, US2003/0236262, US2003/0225060, US2003/0092732, US2003/109556, US 2002/0177151, US 2002/187932, US 2003/0113263, which are hereby incorporated by reference in their entirety; and in WO 99/64002, WO 00/74679, WO 02/15909, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, WO 2004/024720, WO 2004/089307, WO 2004/078716, WO 2004/078717, WO 2004/037797, WO 01/58891, WO 02/070511, WO 02/079146, WO 03/009847, WO 03/057671, WO 03/068738, WO 03/092690, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/085925, WO 03/004480, WO 03/009850, WO 03/013571, WO 03/031410, WO 03/053927, WO 03/061660, WO 03/066597, WO 03/094918, WO 03/099818, WO 04/037797, WO

04/048345, WO 02/018327, WO 02/080896, WO 02/081443, WO 03/066587, WO 03/066597, WO 03/099818, WO 02/062766, WO 03/000663, WO 03/000666, WO 03/003977, WO 03/040107, WO 03/040117, WO 03/040118, WO 03/013509, WO 03/057671, WO 02/079753, WO 02//092566, WO 03/-093234, WO 03/095474, and WO 03/104761.

One particular aspect of combination therapy concerns a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, this aspect of combination therapy concerns a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia in a mammalian patient in need of such treatment wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin.

In another aspect of the invention, a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, and the sequelae of such conditions is disclosed comprising administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.

In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed comprising administering to said patient an effective amount of a compound of structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of: lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin.

In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-Co A reductase inhibitor is a statin and further comprising administering a cholesterol absorption inhibitor.

More particularly, in another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-Co A reductase inhibitor is a statin and the cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe.

In another aspect of the invention, a pharmaceutical composition is disclosed which comprises:

- (1) a compound of structural formula I;
- (2) one or more compounds selected from the group consisting of:
 - (a) dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitors;
 - (b) insulin sensitizers including (i) PPAR γ agonists, such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, balaglitazone, and the like) and other PPAR ligands, including PPAR α/γ dual agonists, such as KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, PPAR α agonists, such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), and selective PPAR γ modulators (SPPAR γ M's), such as disclosed in WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, and WO 2004/066963; (ii) biguanides, such as metformin hydrochloride; and (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors;
 - (c) insulin or insulin mimetics, including rapid acting insulin, regular insulin, long acting insulin, complexed forms of insulin and the like, administered by any conventional route, such as subcutaneous, intradermal or intramuscular injection, oral, transdermal, intranasal, intrapulmonary, and the like;
 - (d) sulfonylureas and other insulin secretagogues, such as tolbutamide, glyburide, glipizide, glimepiride, and meglitinides, such as nateglinide and repaglinide;
 - (e) α -glucosidase inhibitors (such as acarbose and miglitol);
 - (f) glucagon receptor antagonists, such as those disclosed in WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, and WO 00/69810;
 - (g) GLP-1, GLP-1 analogues or mimetics, and GLP-1 receptor agonists, such as exendin-4 (exenatide), liraglutide (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, and those disclosed in WO 00/42026 and WO 00/59887;
 - (h) GIP and GIP mimetics, such as those disclosed in WO 00/58360, and GIP receptor agonists;
 - (i) PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor agonists such as those disclosed in WO 01/23420;
 - (j) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, and rosuvastatin, and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotiny alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR α agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), (v) PPAR α/γ dual agonists, such as naveglitazar and muraglitazar, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, such as beta-sitosterol and ezetimibe, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as avasimibe, and (viii) CETP inhibitors, such as

39

torcetrapib, JTT-705, and compounds disclosed in WO2005/100298, WO2006/014357, and WO2006/014413, and (ix) phenolic anti-oxidants, such as probucol;

(k) PPAR δ agonists, such as those disclosed in WO 97/28149;

(l) antiobesity compounds, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y₁ or Y₅ antagonists, CB1 receptor inverse agonists and antagonists, β_3 adrenergic receptor agonists, melanocortin-receptor agonists, in particular melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, bombesin receptor agonists (such as bombesin receptor subtype-3 agonists), and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists;

(m) ileal bile acid transporter inhibitors;

(n) agents intended for use in inflammatory conditions such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, azulfidine, and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors;

(o) antihypertensive agents, such as diuretics, e.g., hydrochlorothiazide, furosemide, and the like; beta adrenergic blocking drugs, such as propranolol, metoprolol and the like; ACE inhibitors (such as enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, and tandolapril); A-II receptor blockers (such as losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, and eprosartan) and calcium channel blockers, such as amlodipine, diltiazem and verapamil;

(p) glucokinase activators (GKAs), such as those disclosed in WO 03/015774; WO 04/076420; and WO 04/081001;

(q) inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, such as those disclosed in U.S. Patent No. 6,730,690; WO 03/104207; and WO 04/058741;

(r) inhibitors of fructose 1,6-bisphosphatase, such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; and 6,489,476;

(s) acetyl CoA carboxylase-1 and/or -2 inhibitors;

(t) AMPK activators; and

(u) agonists of GPR-119; and

(3) a pharmaceutically acceptable carrier.

When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

The weight ratio of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present

Wol

invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, preferably about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion, subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, monkeys, etc., the compounds of the invention are effective for use in humans.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium

41

phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the techniques described in the U.S. Patents 4,256,108; 4,166,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally- occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally- occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

The compounds of the present invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compounds of the present invention are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouthwashes and gargles.)

The pharmaceutical composition and method of the present invention may further comprise other therapeutically active compounds as noted herein which are usually applied in the treatment of the above mentioned pathological conditions.

In the treatment or prevention of conditions which require inhibition of stearyl-CoA delta-9 desaturase enzyme activity an appropriate dosage level will generally be about 0.01 to 500 mg per kg patient body weight per day which can be administered in single or multiple doses. Preferably, the dosage level will be about 0.1 to about 250 mg/kg per day; more preferably about 0.5 to about 100 mg/kg per day. A suitable dosage level may be about 0.01 to

43

250 mg/kg per day, about 0.05 to 100 mg/kg per day, or about 0.1 to 50 mg/kg per day. Within this range the dosage may be 0.05 to 0.5, 0.5 to 5 or 5 to 50 mg/kg per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 mg of the active ingredient, particularly 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, and 1000.0 mg of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, preferably once or twice per day.

When treating or preventing diabetes mellitus and/or hyperglycemia or hypertriglyceridemia or other diseases for which compounds of the present invention are indicated, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 mg to about 100 mg per kilogram of animal body weight, preferably given as a single daily dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. For most large mammals, the total daily dosage is from about 1.0 mg to about 1000 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 7 mg to about 350 mg. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

List of Abbreviations:

Alk	=	alkyl
APCI	=	atmospheric pressure chemical ionization
Ar	=	aryl
Boc	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	=	broad
<i>t</i> -BuONO	=	<i>t</i> -butyl nitrite
d	=	doublet
DBU	=	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	=	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DIBAL-H	=	diisobutylaluminum hydride
DMSO	=	dimethyl sulfoxide

CH

ESI	=	electrospray ionization
ESMS	=	electrospray ion-mass spectroscopy
EtOAc	=	ethyl acetate
HATU	=	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HPLC	=	high-performance liquid chromatography
m	=	multiplet
min	=	minutes
MeOH	=	methyl alcohol
MS	=	mass spectroscopy
NaHMDS	=	sodium <i>bis</i> (trimethylsilyl)amide
NMP	=	1-methyl-2-pyrrolidinone
NMR	=	nuclear magnetic resonance spectroscopy
PG	=	protecting group
rt or RT	=	room temperature
s	=	singlet
t	=	triplet
TFAA	=	trifluoroacetic anhydride
Tf ₂ O	=	trifluoromethanesulfonic anhydride
THF	=	tetrahydrofuran
TLC	=	thin-layer chromatography
TsOH	=	toluene-4-sulfonic acid

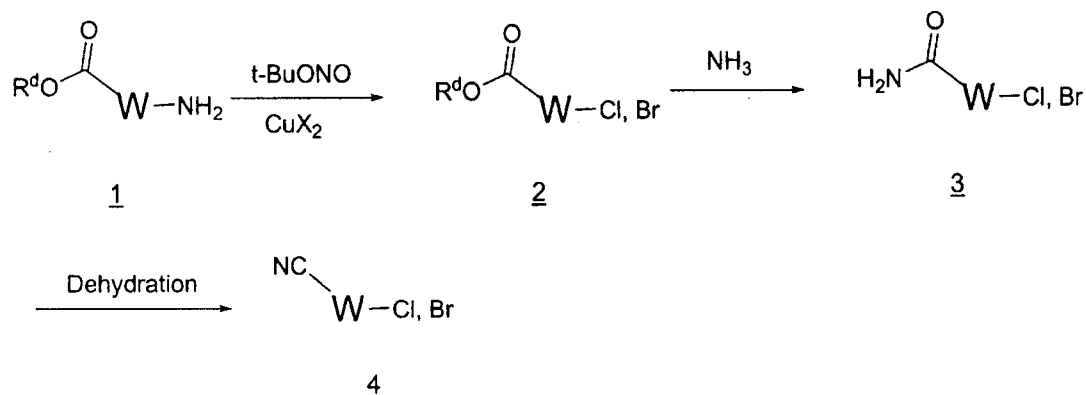
Preparation of Compounds of the Invention:

The compounds of structural formula I can be prepared according to the procedures of the following Schemes and Examples, using appropriate materials and are further exemplified by the following specific examples. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The Examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted. Mass spectra (MS) were measured by electrospray ion-mass spectroscopy (ESMS).

Method A:

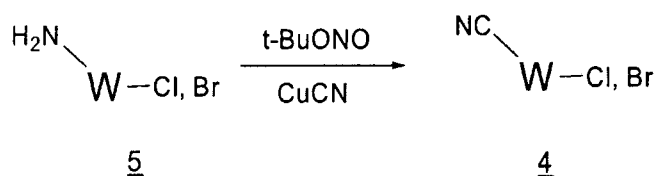
An appropriately substituted heteroaryl amine 1 is reacted with *t*-butyl nitrite and anhydrous copper (II) halide in a solvent such as acetonitrile to give halide 2. Treatment of 2

with concentrated ammonium hydroxide in a solvent such as THF gives amide 3. Dehydration with TFAA or Tf₂O in a solvent such as CH₂Cl₂ gives the nitrile intermediate 4.



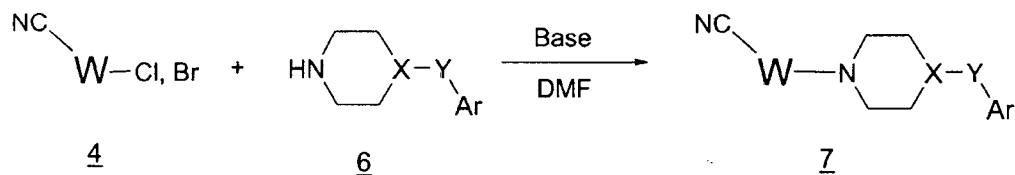
Method B:

An appropriately substituted halo-heteroaryl amine 5 is reacted with t-butyl nitrite and anhydrous cuprous cyanide in a solvent such as acetonitrile to give the nitrile intermediate 4.



Method C:

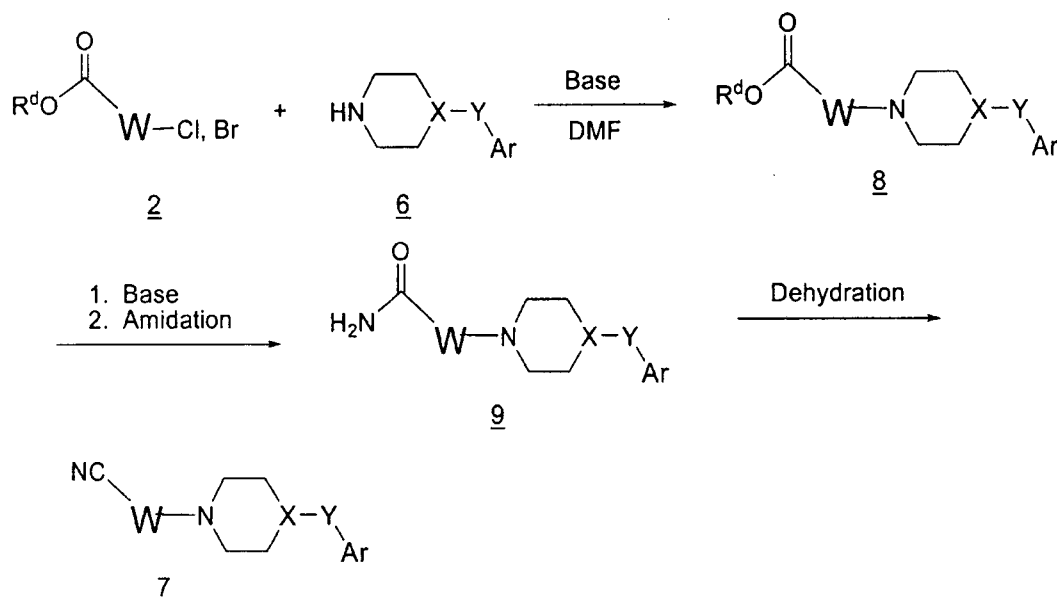
The nitrile intermediate 4 is reacted with an appropriately substituted cyclic amine 6 in the presence of a base such as DBU or an alkali metal (K, Na, Cs) carbonate in a solvent such as THF, 1,4-dioxane, and DMF at a temperature range of room temperature to refluxing temperature. Extractive work-up and purification by flash column chromatography gives the coupled product 7.



Method D:

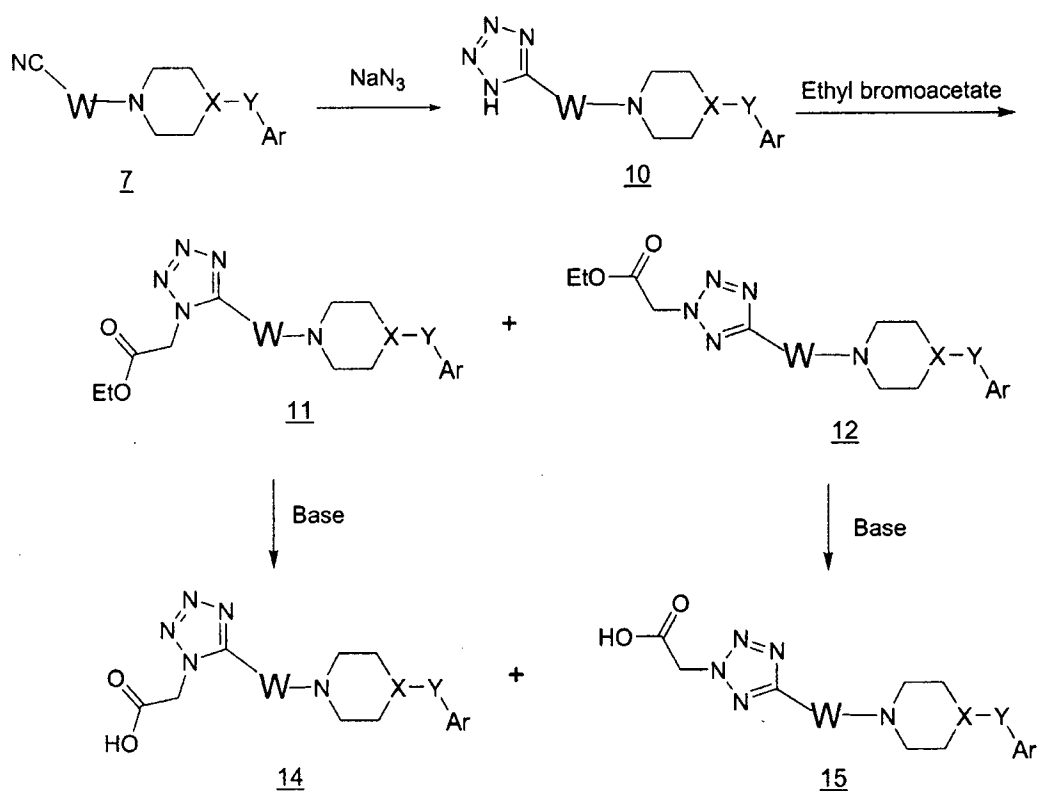
The ester intermediate 2 is reacted with an appropriately substituted cyclic amine 6 in the presence of a base such as DBU or an alkali metal (K, Na, Cs) carbonate in a solvent such as THF, 1,4-dioxane, and DMF at a temperature range of room temperature to refluxing temperature. Extractive work-up and purification by flash column chromatography gives the coupled product 8. The ester group of 8 is hydrolyzed with an alkaline base such as NaOH in a

solvent such as aqueous THF with an alcoholic solvent such as MeOH at room temperature to reflux temperature to give a carboxylic acid intermediate. The carboxylic acid is then converted to amide 9 via the corresponding acid chloride with NH₃ in a solvent such as THF or under direct amidation reaction as described by McMurray [*Tetrahedron Lett.*, 2501 (1999)] with NH₄Cl in the presence of a coupling reagent such as HATU and a base such as *N,N*-diisopropylethylamine in a solvent such as DMF. Dehydration of amide 9 with TFAA or Tf₂O in a solvent such as CH₂Cl₂ gives the nitrile 7.

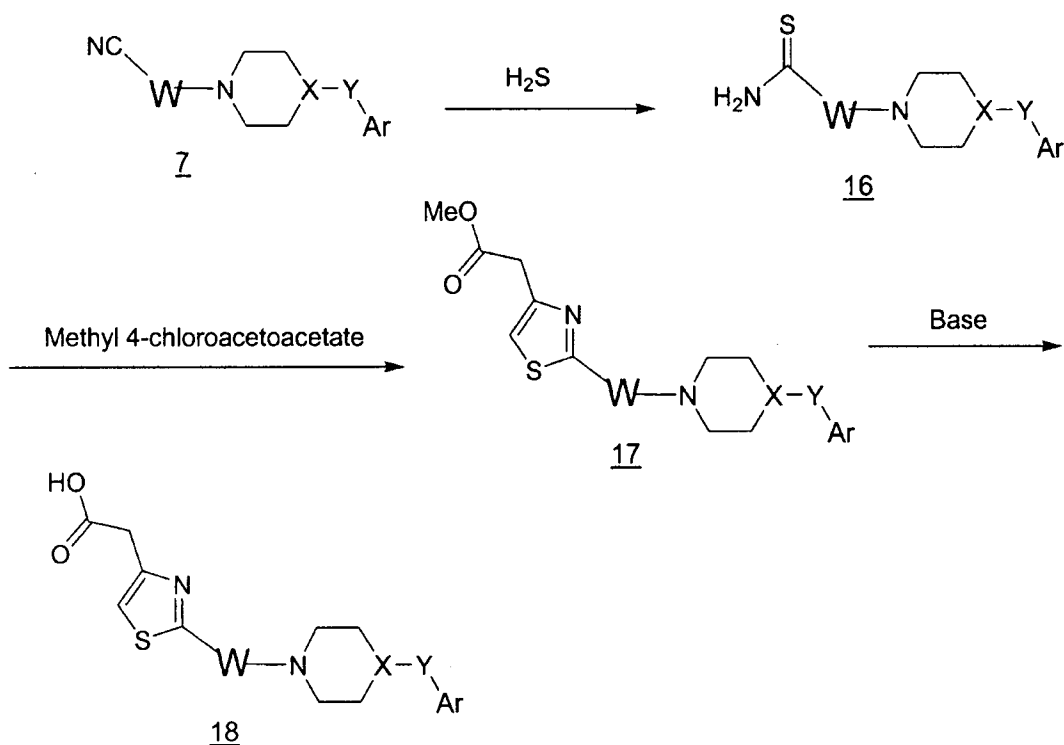


Method E:

The nitrile intermediate 7 prepared according to Method C or D is reacted with NaN₃ in the presence of a Lewis acid catalyst such as pyridine hydrochloride in a solvent such as NMP, or with NaN₃ in the presence of a Lewis acid catalyst such as ZnBr₂ in a solvent such as 2-propanol and water to give the tetrazole intermediate 10. Alkylation with a halo ester such as ethyl bromoacetate in the presence of a base such as Cs₂CO₃ or KO^{*t*}-Bu in a solvent such as DMF usually gives a mixture of 11 and 12, which can be separated by flash column chromatography. Hydrolysis of the ester groups in 11 and 12 with an alkaline base, such as sodium hydroxide, in a solvent, such as THF, with an alcoholic solvent, such as MeOH, at a temperature range from room temperature to reflux temperature gives the carboxylic acids 14 and 15. Structures of 14 and 15 can be further confirmed by X-ray crystallography or ¹⁵N gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (¹⁵N gHMBC) NMR experiments.

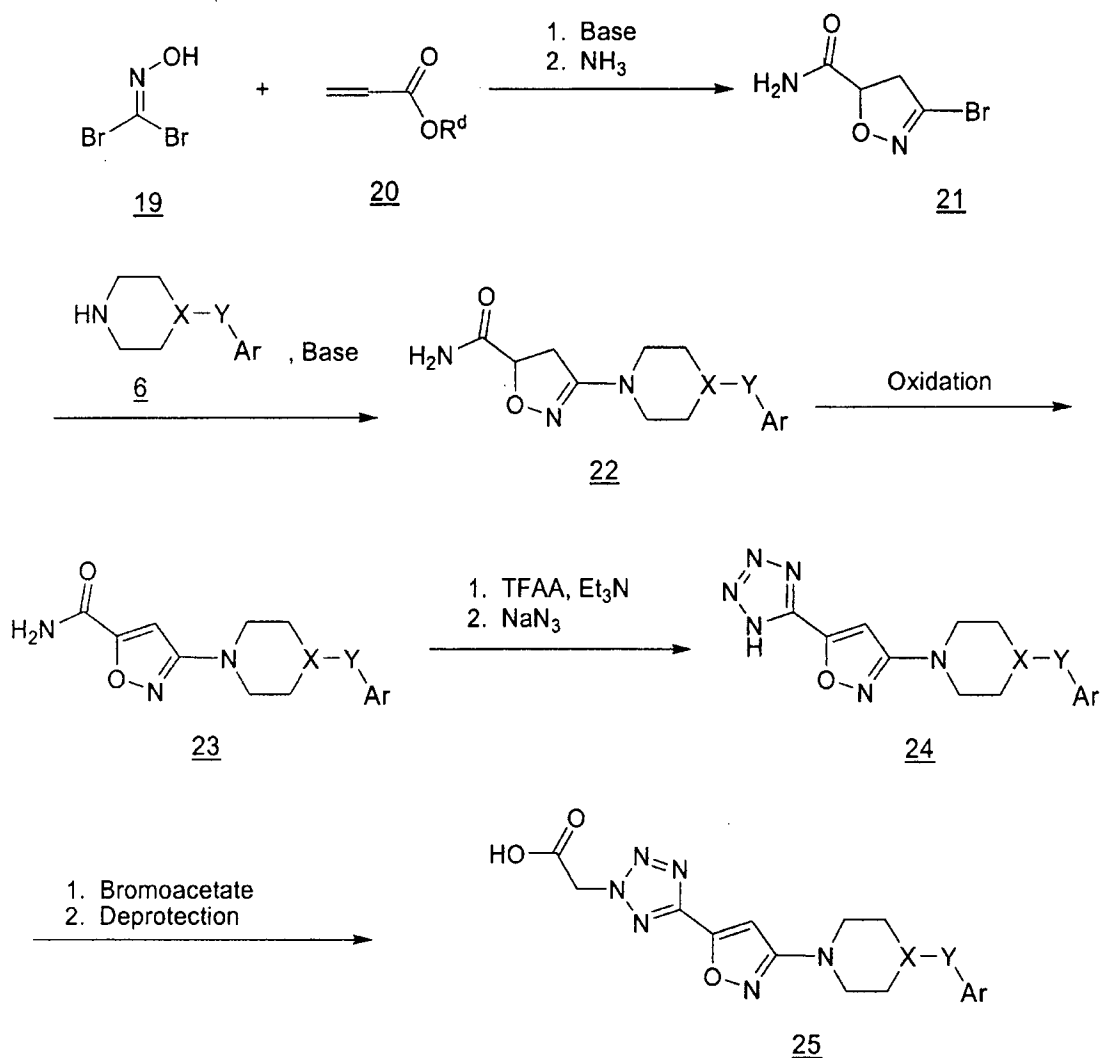
Method F:

The nitrile intermediate 7 prepared according to Method C or D is reacted with hydrogen sulfide in the presence of a base such as triethylamine or alkaline sodium ethoxide in a solvent such as 1,4-dioxane or ethanol to give the thioamide intermediate 16. The thioamide intermediate 16 is subsequently reacted with an alpha-halo keto ester such as methyl 4-chloroacetoacetate to give the ester intermediate 17. Hydrolysis of the ester group with an alkaline base such as sodium hydroxide in a solvent such as THF with an alcoholic solvent such as MeOH at a temperature range from room temperature to reflux temperature gives the carboxylic acid 18.

Method G:

Where W represents an isoxazole residue, a mixture of oxime 19 and an acrylate ester 20 is reacted in the presence of a base, such as potassium and sodium bicarbonat, in a solvent system such as EtOAc, THF, EtOAc- H_2O to give an ester intermediate, which is treated with ammonia in an alcoholic solvent or concentrated ammonium hydroxide in a solvent such as THF to give the bromo isoxazoline amide 21. Oxidation of 21 with iodine, in the presence of a base such as sodium acetate, DDQ, or MnO_2 in a solvent such as benzene, halobenzene and toluene at a temperature range from room temperature to reflux temperature gives the isoxazole intermediate 23. The isoxazole amide 23 is then converted to the tetrazole 24 via a corresponding nitrile intermediate according to suitable steps in Method D and E. The tetrazole 24 is then reacted with a bromoacetate ester in the presence of a base such as Et_3N , or an alkaline metal (K, Na, Cs) carbonate in a solvent such as THF, 1,4-dioxane or DMF at a temperature range from room temperature to refluxing temperature. The 2-alkylated ester tetrazole intermediate is usually obtained along with the 1-alkylated isomer that can be separated by chromatography. Hydrolysis of the ester group in the 2-alkylated ester tetrazole intermediate with an alkaline base, such as sodium hydroxide, in a solvent, such as THF, with an alcoholic solvent, such as MeOH, at a temperature range from room temperature to reflux temperature gives the carboxylic acid 25. When a tert-butyl ester is used, the ester group is cleaved with TFAA, in a solvent such as CH_2Cl_2 , or an acid such as formic acid in water at a temperature

range from room temperature to reflux temperature to give 25. The structure of 25 can be further confirmed by ^{15}N gHMBC NMR experiments.

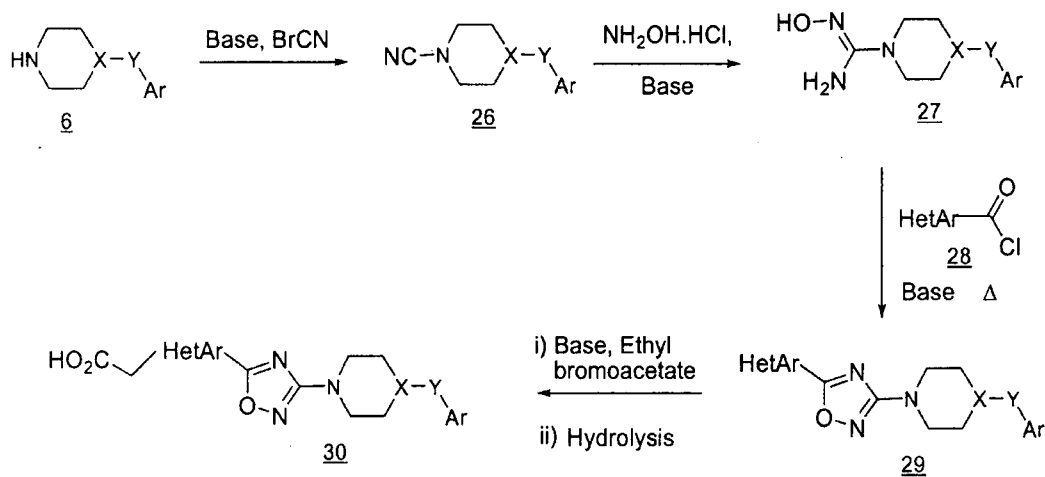


Method H:

An appropriately substituted cyclic amine 6 is reacted with cyanogen bromide in the presence of a base, such as triethylamine, in a solvent, such as THF to afford the cyanamide derivative 26. Reaction of cyanamide 26 with hydroxylamine hydrochloride in EtOH/water in the presence of a base such as sodium carbonate under reflux temperature condition gives the carboximidamide 27. Reaction of carboximidamide 27 with an appropriately substituted heteroaryl acid chloride 28 in the presence of a base, such as triethylamine and sodium hydride, in a solvent, such as THF, at room temperature or under reflux temperature condition affords the intermediate 29. Alkylation of the heteroaryl nitrogen with a halo ester, such as ethyl

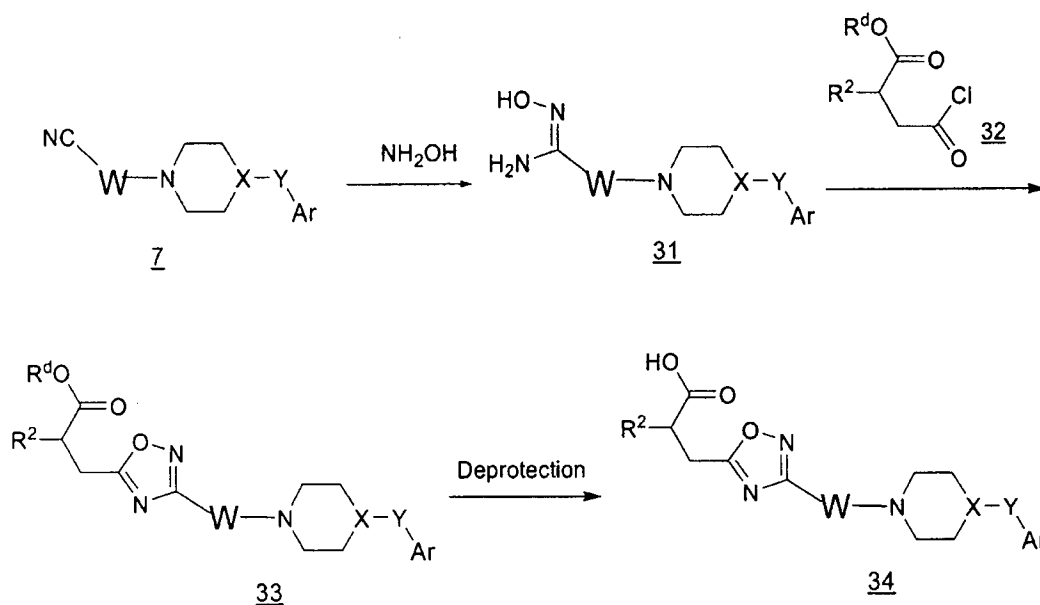
50

bromoacetate, in the presence of a base, such as triethylamine and sodium hydride, in a solvent, such as THF, gives the heteroaryl acetate intermediate. The ester group can be hydrolysed with aqueous NaOH in a solvent such as THF and MeOH at a temperature range from about room temperature to about refluxing temperature followed by extractive work up and purification by flash column chromatography or recrystallization to afford the final product 30.

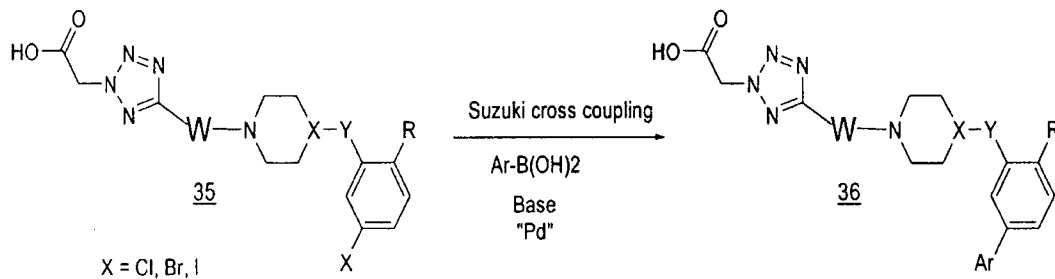
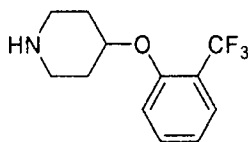


Method I:

The nitrile intermediate 7 prepared according to Method C or D is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base such as an alkaline metal (K, Na, Cs) carbonate in a solvent such as DMF, EtOH, THF, and 1,4-dioxane at a temperature range of room temperature to reflux temperature to give the carboximidamide 31. Reaction with an appropriate substituted carboxylic acid halide 32 in the presence of a base such as pyridine in a solvent such as CH₂Cl₂ gives an intermediate which is subsequently converted to 33 by refluxing in pyridine. Cleavage of the ester group in 33 by hydrolysis with as an alkali base (NaOH) in a solvent such as THF or with an alcoholic solvent such as MeOH gives final product 34.

Method J:

The carboxylic acid 35 prepared according to Method E or G, wherein the phenyl ring bears a halogen group as indicated, is cross-coupled under Suzuki-type conditions with an arylboronic acid and a base such as aqueous Na_2CO_3 in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ in a solvent such as toluene at an appropriate temperature to give the biaryl product 36.

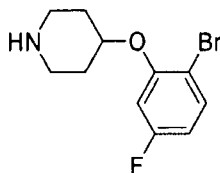
PREPARATION OF INTERMEDIATES:INTERMEDIATE 14-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidine

52

To a solution of *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (25 g, 124 mmol), 2-hydroxy-benzotrifluoride (22 g, 136 mmol) and triphenylphosphine (39 g, 149 mmol) in THF was added diethyl azodicarboxylate (23.5 mL, 149 mmol) dropwise at 0 °C. The mixture was then warmed to room temperature and stirred for 14 h. The mixture was concentrated and diluted with Et₂O, washed with 1 N NaOH and water and then dried over Na₂SO₄. The mixture was concentrated and diluted with Et₂O / hexanes (35:65). The precipitated phosphine oxide was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 35% Et₂O / hexanes) to give *tert*-butyl 4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine-1-carboxylate as a solid.

Trifluoroacetic acid (26.3 mL, 342 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl 4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine-1-carboxylate (29.5 g, 85 mmol) in CH₂Cl₂ (171 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed by evaporation. The residue was diluted with EtOAc (200 mL), washed with 2 N NaOH (3x100 mL), brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to give the title compound as an oil.

INTERMEDIATE 2



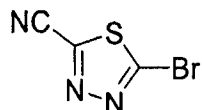
4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidine

To a solution of *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (50.6 g, 251 mmol) and di-*tert*-butyl azodicarboxylate (71.0 g, 308 mmol) in THF (350 mL) was added 2-bromo-5-fluorophenol (36 mL, 324 mmol). The mixture was cooled to -78 °C and a solution of triphenylphosphine (81.5 g, 311 mmol) in CH₂Cl₂ (130 mL) was added via a cannula. The reaction was then warmed to room temperature and stirred overnight. The solvents were removed under vacuum and the crude oil was dissolved in EtOH (200 mL). The solution was cooled to -78 °C and treated with 4 M HCl in 1,4-dioxane (450 mL). The reaction was warmed to room temperature and stirred 24 h. After this time, the solvents were removed under vacuum. The salts were neutralized with 1 N NaOH (750 mL) and extracted with a mixture of Et₂O:hexanes (1:1) several times. The organic layers were combined and concentrated to dryness. The crude material was treated with heptane (1 L) and a white precipitate was filtered and discarded. The heptane layer was diluted with Et₂O and treated with 4 M HCl in 1,4-dioxane (100 mL). The resulting precipitate was collected by filtration and washed three times with Et₂O:hexanes (1:1). The salts were again neutralized with 1 N NaOH (500 mL) and extracted with a mixture of Et₂O:hexanes (1:1) several times. The organic layers were combined, washed with brine, dried

(MgSO₄), filtered and concentrated. The crude material was dissolved in heptane (2 L), washed four times with 1 N NaOH (250 mL), brine and dried (MgSO₄). The organic layer was filtered and concentrated to dryness to afford the title product as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.58 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.70 (td, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H).

INTERMEDIATE 3



5-Bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile

Step 1: Ethyl 5-bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate

To a suspension of ethyl 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate (10 g, 58 mmol) in CH₃CN (180 mL) was added CuBr₂ (25.7 g, 115 mmol). The mixture turned dark green and was further stirred for 15 min at room temperature. *t*-BuONO, 90% (13.8 mL, 115 mmol) was added dropwise over 15 - 20 min. The mixture became slightly warm and gas was evolved after 5 min and then throughout the addition. After completion of the addition and gas evolution subsided, the mixture was heated at 60 °C for 30 min. Solvent was then evaporated in vacuo. Water and EtOAc were added and the mixture was agitated in the flask until the dark green color disappeared. The organic phase became light brown and the aqueous was green with insoluble material. The whole mixture was filtered through celite and washed with EtOAc. The EtOAc layer was separated, washed with dilute brine solution, dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 4.52 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).

Step 2: 5-Bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide

To a solution of ethyl 5-bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate (13.5 g, 56.9 mmol) in THF (50 mL) at room temperature was added NH₄OH (28 wt.%, 39.6 mL, 164 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and a precipitate appeared in the aqueous layer. Volatile materials were removed in vacuo. The mixture was diluted with water and the precipitate was collected, washed with water and dried under vacuum to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

Step 3: 5-Bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile

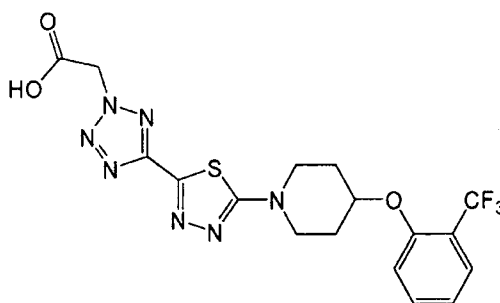
To a solution of 5-bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide (11 g, 53 mmol) and Et₃N (17.1 mL, 122 mmol) in THF (106 mL) at 0 °C was added TFAA (17 mL, 58 mmol). The mixture was then warmed to room temperature and stirred for 30 min. Solvent was evaporated *in*

54

vacuo. The residue was diluted with water. The precipitate was collected, washed with water and dried to give the title compound. ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 77.3, 109.0, 141.7.

The following Examples are provided to illustrate the invention and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any manner.

EXAMPLE 1



[5-(5-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetic acid

Step 1: 5-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-amine

To a solution of 4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine hydrochloride (5.5 g, 2.2 mmol) in DMF (50 mL) was added 5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-amine (3.3 g, 2.2 mmol) and K_2CO_3 (9.1 g, 6.6 mmol). The reaction was heated at 80 °C with stirring overnight. After cooling, the salt was removed by filtration and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc to afford the title compound.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.57-7.60 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.22-3.30 (m, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H). MS: m/z 345 (MH^+).

Step 2: 5-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile

To a suspension of 5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-amine (10.0 g, 29.0 mmol) in CH_3CN (150 mL) was added CuCN (5.3 g, 59.2 mmol) and *t*-BuONO (90%) (8 mL, 60.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated at 50-60 °C for 2 h until TLC indicated disappearance of the starting material. The reaction mixture was poured into water and CH_2Cl_2 was added. The solid was removed by filtration and the filtrate was extracted with CH_2Cl_2 , dried (Na_2SO_4) and filtered. Solvents were removed *in vacuo* to afford the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 5:1 petroleum ether / EtOAc) to afford the title compound. ^1H NMR (400



MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.77-3.83 (m, 4H), 2.01-2.20 (m, 4H). MS: m/z 355 (MH⁺).

Step 3: 1-[5-(2H-Tetrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine

A suspension of 5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile (4.99 g, 14.1 mmol), NaN₃ (4.65 g, 71.5 mmol) and pyridinium hydrochloride (3.43 g, 29.7 mmol) in NMP (50 mL) was heated at 130 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into aqueous 0.5 N HCl, extracted with EtOAc, washed three times with aqueous 0.5 N HCl, and with aqueous brine solution. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and filtered. Evaporation of the solvent was followed by trituration in a mixture of MeOH / Et₂O / heptane (1:1:6) (v/v) with stirring for 4 h at room temperature. After this time, the suspension was cooled with an ice-water bath and the title compound was collected by filtration as a white solid. The material was dried under high vacuum by heating at 50 °C for 1-2 h.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60-7.62 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.86-4.95 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 4H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H). MS: m/z 398 (MH⁺).

Step 4: Ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetate and ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl]acetate

A solution of 1-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine (262 mg, 0.66 mmol) in DMF (5 mL) was treated with NaH (60% in oil) (42 mg, 1.05 mmol) at -78 °C. The mixture was warmed to 0 °C and, after 10 min, ethyl bromoacetate (150 μ L, 1.35 mmol) was added dropwise. The final reaction mixture was warmed and stirred at room temperature until TLC indicated disappearance of the starting material. The reaction mixture was poured into aqueous 1 N HCl, extracted with EtOAc and washed with brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and filtered. Solvents were removed *in vacuo* to afford the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 10-50% EtOAc / hexanes) to afford ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetate as the more polar regioisomer, R_f = 0.2 (50% EtOAc / hexanes). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.11-2.03 (dd, 2H), 1.31 (t, 3H).

Ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl]acetate was obtained as the less polar regioisomer, (R_f = 0.3 (50% EtOAc / hexanes)).

56

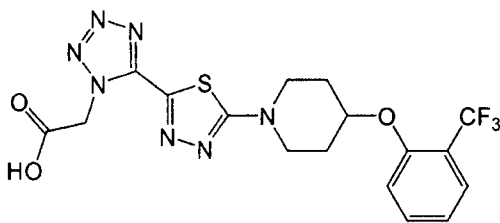
^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.98-3.82 (m, 4H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

Step 5: [5-(5-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetic acid

A solution of ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetate (134 mg, 0.28 mmol) in THF / MeOH (2:1) (v/v) (4.6 mL) was treated with aqueous 1 N NaOH (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC indicated disappearance of the starting material. The reaction mixture was poured into aqueous 0.5 N HCl, extracted with EtOAc, washed with brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and filtered. Evaporation of the solvent was followed by trituration in a mixture of Et_2O / heptane with stirring for 1 h at room temperature. After this time, the title compound was collected by filtration as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.67 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H). MS: m/z 456.1 (MH^+).

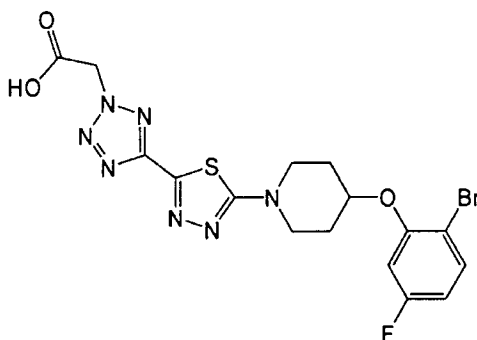
EXAMPLE 2



[5-(5-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl]acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 1, Step 5 from the less polar regioisomer, ethyl [5-(5-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl]acetate, obtained in Example 1, step 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.91 (br s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H). MS: m/z 456.1 (MH^+).

EXAMPLE 3

(5-[5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

Step 1: 5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile

To a solution of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidine (15.16 g, 52.5 mmol) in 1,4-dioxane (80 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (Hünig's base or DIPEA) (20 mL, 115 mmol) followed by 5-bromo-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile (10.02 g, 52.7 mmol). The mixture was stirred 1 h at room temperature. The reaction mixture was then poured into saturated aqueous NH_4Cl , extracted with EtOAc, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 10-40% EtOAc / hexanes) to afford the desired product as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.63 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.78 (td, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H).

Step 2: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]piperidine

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 1, Step 3, with 5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile (15.6 g), NaN_3 (13.2 g, 204 mmol) and pyridinium hydrochloride (9.47 g, 82.0 mmol) in NMP (70 mL), and purification by trituration with a mixture of MeOH / Et₂O / heptane to afford the desired product as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.64 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.79 (td, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H). MS: m/z 428.0, 426.0 (MH^+).

54

Step 3: Ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate and ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetate

The title compounds were prepared in a similar manner as described in Example 1, Step 4, with 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]piperidine (4.54 g, 10.66 mmol), NaH (60% in oil) (512 mg, 12.80 mmol) and ethyl bromoacetate (1.6 mL, 14.37 mmol) in DMF (20 mL), and purification by column chromatography on silica gel (eluting with 10-50% EtOAc / hexanes). The more polar isomer (R_f = 0.3 (50% EtOAc / hexanes)) was ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.82 (td, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

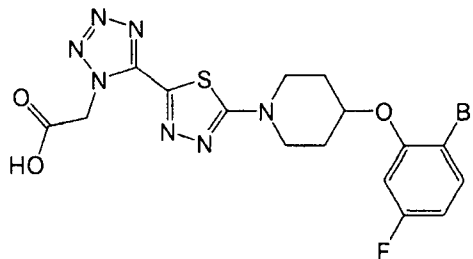
The less polar isomer (R_f = 0.5 (50% EtOAc / hexanes)) was ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetate.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.82 (td, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

Step 4: (5-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 1, Step 5, with ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate (2.57 g) and 1 N NaOH (10 mL) in THF / MeOH (30 mL) (v/v) (0.1 M), and purification by trituration in a mixture of Et₂O / heptane to give the desired material as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.89 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.83 (td, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H). MS: m/z 485.8, 483.8 (MH^+).

EXAMPLE 4

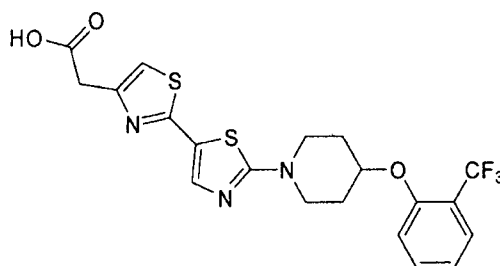


(5-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 1, Step 5, from the less polar regioisomer, ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetate, obtained in Example 3, Step 3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.68 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.83 (td, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H). MS: *m/z* 486.0, 484.0 (MH⁺).

EXAMPLE 5



(2'-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-2,5'-bi-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid
Step 1: Methyl 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-
carboxylate

A mixture of methyl 2-bromo-1,3-thiazole-5-carboxylate (10 g, 45 mmol) and 4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidine (12.1 g, 50 mmol) in dioxane (160 mL) was heated at 80-85 °C overnight. After cooling, the mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed twice with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 50% EtOAc / hexanes) to afford the title compound as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 4H).

Step 2: 2-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

A mixture of methyl 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carboxylate (16 g, 41.4 mmol) and 1 N NaOH (85 mL, 85 mmol) in THF / MeOH (1:1) (v/v) (300 mL) was heated at 80 °C bath for 1 h. Volatile solvents were removed *in vacuo*. The residue was diluted with H₂O, acidified with 1 N HCl (2.2 equiv) and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with H₂O, dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound as a white solid.

C/O

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.83 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H).

Step 3: 2-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carboxamide

To a solution of 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (14.5 g, 39 mmol), HOBT (5.3 g, 39 mmol), HATU (23.7 g, 62 mmol) and NH₄Cl (6.3 g, 117 mmol) in DMF (200 mL) at room temperature was added Hünig's base (34 mL, 195 mmol) over about 15 min. The mixture was stirred at room temperature overnight. After dilution with water, the mixture was extracted twice with EtOAc. The EtOAc extracts were combined, washed with 0.5 N NaOH (2x), diluted brine (1x), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was triturated with Et₂O / hexanes (1:1) to give the title compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.79 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H).

Step 4: 2-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carbonitrile

A suspension of 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carboxamide (4 g, 10.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was cooled with an ice-acetone bath. Tf₂O (2.0 mL, 11.9 mmol) was then added dropwise over about 10 min. The mixture was stirred for 5 min and then the cooling bath was removed. After further stirring at room temperature for 15 min, the mixture was quenched with water and extracted twice with CH₂Cl₂. The combined CH₂Cl₂ extracts were washed twice with diluted brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 40% EtOAc / hexanes) to give the title compound as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.88 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H).

Step 5: 2-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carbothioamide

To a solution of 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carbonitrile (354 mg, 1.0 mmol) in dioxane was added Et₃N (20 μL, 0.14 mmol) and H₂S (gas) was bubbled through the solution for about 1 min. After stirring at room temperature for 3 h, ethanol was added, followed by 21 wt.% NaOEt in ethanol (238 μL, 0.6 mmol). More H₂S (gas) was bubbled through the solution for another minute. The mixture was then stirred at room temperature for 3 days. Volatile materials were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed twice with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Trituration with Et₂O gave the title compound as a pale yellow solid.

51

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.84-3.69 (m, 4H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H). MS (+ESI) m/z 388 (MH^+).

Step 6: Methyl (2'-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-2,5'-bi-1,3-thiazol-4-yl)acetate

A mixture of 2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-1,3-thiazole-5-carbothioamide (240 mg, 0.62 mmol) and methyl 4-chloroacetoacetate (73 μL , 0.62 mmol) in methanol (3 mL) was heated in a sealed tube at 80-85 $^\circ\text{C}$ overnight. After cooling, the mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed twice with water, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (eluting with 30-60% EtOAc / hexanes) to give the title compound as a pale yellow gum.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.72 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 9H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H). MS (+ESI) m/z 484 (MH^+).

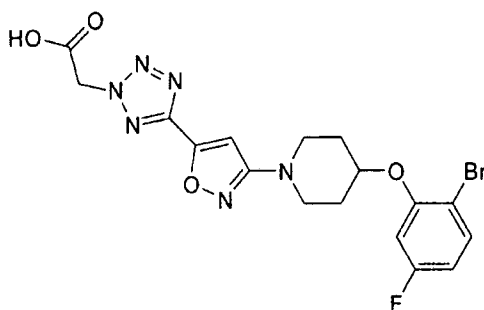
Step 7: (2'-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-2,5'-bi-1,3-thiazol-4-yl)acetic acid

A mixture of methyl (2'-{4-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}-2,5'-bi-1,3-thiazol-4-yl)acetate (220 mg, 0.44 mmol) in THF / MeOH (4:1) (v/v) (5 mL) was treated with 1 N NaOH (1 mL, 1 mmol) and heated at reflux temperature for 2 h. Volatile materials were removed *in vacuo*. The residue was diluted with water, acidified with 1 N HCl and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed twice with water, dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the title compound as a yellow foam.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 10.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 3.85-3.68 (m, 6H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H). MS (+ESI) m/z 470 (MH^+).

EXAMPLE 6

52



(5-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

Step 1: Ethyl 3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxylate

To a vigorously stirred mixture of hydroxycarbonimidic dibromide (15.5 g, 76.4 mmol) and ethyl acrylate (15.3 g, 153 mmol) in DMF (200 mL) was added a solution of 15 wt% aqueous KHCO_3 (102 mL, 153 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted twice with methyl tert-butyl ether. The combined extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to give the title compound.

Step 2: 3-Bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide

A mixture of ethyl 3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxylate (6.2 g, 28 mmol) and a solution of 2M ammonia in MeOH (56 mL) was stirred at room temperature for 1-2 h. Volatile materials were removed *in vacuo* to give the crude title compound as a white solid.

Step 3: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide

A mixture of 3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide (1.5 g, 7.77 mmol), 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidine (2.56 g, 9.33 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (3.5 mL, 20.04 mmol) in ethanol (15 mL) was heated at reflux temperature overnight. Solvent was then removed *in vacuo*. The residue was suspended in water and stirred for 1 h. The solid was collected, washed with water and Et_2O . Drying under vacuum gave the title compound as a light brown powder.

^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.61 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.74 (td, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.85-4.78 (m, 2 H), 3.56-3.50 (m, 2 H), 3.40-3.23 (m, 4 H), 2.10-1.05 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2 H).

Step 4: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazole-5-carboxamide

To a stirred suspension of 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide (2.3 g, 5.96 mmol) and sodium acetate (1.3 g, 15.85 mmol) in chlorobenzene (15 mL) was added iodine (2 g, 7.88 mmol). The mixture was heated at reflux

69

temperature for 3 h. After cooling, a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, water and EtOAc were added. The mixture was stirred for 5 min and filtered through celite to remove the insoluble material. The organic layer was then separated, washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was triturated with Et_2O to give the title compound as light brown powder.

^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7.61 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.10 (dd, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 4.89-4.84 (m, 1 H), 3.67-3.60 (m, 2 H), 3.45-3.38 (m, 2 H), 2.16-2.08 (m, 2 H), 1.98-1.88 (m, 2 H).

Step 5: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazole-5-carbonitrile

To a suspension of 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazole-5-carboxamide (1.6 g, 4.2 mmol) and Et_3N (1.5 mL, 10.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added TFAA (0.8 mL, 5.7 mmol) at ice-water bath temperature. A homogeneous solution resulted. After addition, the cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was quenched with water (10-15 mL), followed by saturated aqueous NaHCO_3 (15-20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2x30 mL). The combined CH_2Cl_2 extracts were washed with diluted brine (40 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. Chromatography over silica gel and elution with hexanes:EtOAc (4:1) gave the title compound as a colorless gum.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.62 (dd, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.76 (td, 1 H), 4.93-4.86 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 2 H), 3.52-3.44 (m, 2 H), 2.18-2.09 (m, 2 H), 1.99-1.90 (m, 2 H).

Step 6: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-tetrazol-5-yl)isoxazol-3-yl]piperidine

A mixture of 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazole-5-carbonitrile (1.4 g, 3.82 mmol), pyridinium hydrochloride (0.9 g, 7.79 mmol) and sodium azide (1.3 g, 20.00 mmol) in NMP (12 mL) was stirred and heated at 130 °C bath for 2 h. After cooling, the mixture was diluted with water and acidified with 1N HCl (some precipitate appeared). The whole mixture was then extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with water (3x), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was triturated with diethyl ether to give the title compound as a light brown powder.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.63 (dd, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 6.76 (td, 1 H), 4.93-4.88 (m, 1 H), 3.77-3.69 (m, 2 H), 3.55-3.47 (m, 2 H), 2.21-2.13 (m, 2 H), 2.02-1.92 (m, 2 H).

Step 7: Ethyl (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate

A mixture of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-tetrazol-5-yl)isoxazol-3-yl]piperidine (1.2 g, 2.93 mmol), ethyl bromoacetate (0.45 mL, 4.04 mmol) and triethylamine

69

(0.75 mL, 5.38 mmol) in THF (12 mL) was heated at reflux temperature for 2 h. After cooling, the mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Combi-Flash chromatography (40 g, 25-40% EtOAc in hexanes for 20 min, 35 mL/min, 18 mL/fraction) gave the title compound as a colorless gum, containing about 20% of 1-alkylated isomer.

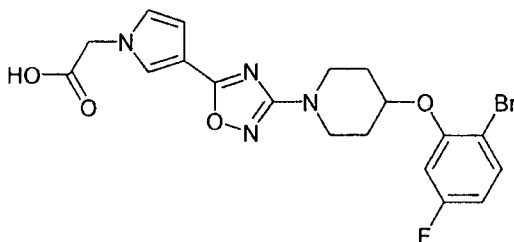
¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.63 (dd, 1 H), 7.14-7.09 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.76 (td, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 4.93-4.87 (m, 1 H), 4.34-4.26 (m, 2 H), 3.77-3.68 (m, 2 H), 3.55-3.46 (m, 2 H), 2.21-2.12 (m, 2 H), 2.03-1.91 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H).

Step 8: (5-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

To a solution of ethyl (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate (1.3 g, 2.62 mmol) in THF (15 mL) and MeOH (5 mL) was added 1M sodium hydroxide (5.25 mL, 5.25 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Volatile solvents were removed in vacuo. The residue was diluted with water (20 mL), acidified with 1M HCl (6 mL) and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was triturated with diethyl ether to give the crude product, containing about 5% of the 1-isomer. Further purification by trituration in isopropyl acetate (2x, 80 °C overnight, then room temperature overnight) provided the title compound as a beige powder.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.90 (s, 1H), 7.63 (dd, 1 H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 6.81 (td, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 4.84 (m, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 2.06-2.00 (m, 2 H), 1.78 (d, 2 H). MS (+ESI) m/z 467, 469.

EXAMPLE 7



(3-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrrol-1-yl)acetic acid

Step 1: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidine-1-carbonitrile

To a solution of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidine (2.0 g, 7.30 mmol) in THF (24.3 ml) was added cyanogen bromide (0.77 g, 7.30 mmol) followed by triethylamine (1.01 ml, 7.3 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to rt and further stirred for 1 h. Solvent



was evaporated and the residue was diluted with 1N HCl (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic fractions were washed with water (20 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a solid which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.62 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.76 (td, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 3.32-3.25 (m, 2 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.99-1.91 (m, 2 H).

Step 2: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-N'-hydroxypiperidine-1-carboximidamide

A mixture of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidine-1-carbonitrile (1.6 g, 5.3 mmol), hydroxylamine hydrochloride (1.1 g, 16.1 mmol) and Na₂CO₃ (2.3 g, 92 mmol) in EtOH/water 4:1 (26 ml) was heated at 80 °C for 1 h. The solvent was evaporated. The residue was acidified with 6N HCl and washed with Et₂O (2 x 10 mL). The aqueous layer was made basic with solid Na₂CO₃ and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a foam which was used in the next step without further purification. MS: m/z 332, 334 (MH⁺).

Step 3: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrrol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine

To a mixture of pyrrole-3-carboxylic acid hydrate (93 mg, 0.723 mmol) in THF (2007 µL) was added oxalyl chloride (264 µL, 3.01 mmol) followed by DMF (10 µL) at 0 °C. The mixture was warmed to rt and stirred for 0.5 h. The solvent was evaporated, the residue diluted with THF (1 mL), evaporated again and dried under high vacuum. The residue was diluted with THF (2007 µL), 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-N'-hydroxypiperidine-1-carboximidamide (200 mg, 0.602 mmol) was added followed by triethylamine (252 µL, 1.806 mmol). The mixture was stirred at rt for 0.5 h, then heated at 80 °C for 1 h. The mixture was cooled to RT and then sodium hydride (72.2 mg, 1.806 mmol) was added. The mixture was stirred at RT for 0.5 h and then heated at 80 °C for 1 h. The solvent was evaporated and the residue diluted with water (2 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-12 g, gradient elution of 30-60% EtOAc/hexanes over 25 min) afforded the title product. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.61 (s, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 1.99-1.82 (m, 2 H), 2.10 (s, 2 H). MS: m/z 407, 409 (MH⁺).

Step 4: Ethyl (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrrol-1-yl)acetate

66

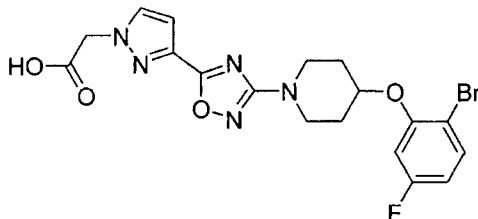
To a solution of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrrol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine (60 mg, 0.15 mmol) in DMF (491 μ L) was added sodium hydride (11.8 mg, 0.3 mmol). After 5 min, ethyl bromoacetate (25 μ L, 0.22 mmol) was added and the mixture was heated at 80 °C for 3 h. The mixture was poured onto ice cold 1N HCl (2 mL) and extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic fractions were washed with water (2 mL) and then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-12 g, gradient elution of 30-60% EtOAc/hexanes over 25 min) gave the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.64-7.58 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.03-4.92 (m, 2 H), 4.88 (s, 1 H), 4.33-4.10 (m, 2 H), 3.80-3.72 (m, 2 H), 3.56-3.49 (m, 2 H), 2.17-2.06 (m, 2 H), 1.91 (dd, 2 H), 1.31-1.18 (m, 3 H). MS: *m/z* 493, 495 (MH⁺).

Step 5: (3-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrrol-1-yl)acetic acid

To a solution of ethyl (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrrol-1-yl)acetate (35 mg, 0.071 mmol) in THF (236 μ L) and MeOH (118 μ L) was added 1N NaOH (142 μ L, 0.142 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 min. The THF and MeOH were removed by evaporation under diminished pressure and the aqueous layer was washed with Et₂O (2x2 mL). The aqueous layer was acidified to pH 1 with 1N HCl and extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to afford the title compound.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.62-7.56 (m, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.72 (td, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.87-4.83 (m, 1 H), 3.76-3.69 (m, 2 H), 3.53-3.47 (m, 2 H), 2.11-2.05 (m, 2 H), 1.92-1.84 (m, 2 H). MS: *m/z* 465, 467 (MH⁺).

EXAMPLE 8



(3-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

Step 1: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine

67

A mixture of 3-pyrazolecarboxylic acid (55.7 mg, 0.497 mmol) in thionyl chloride (989 μ L, 13.55 mmol) was heated at 80 °C for 2 h. The excess thionyl chloride was removed by evaporation. The residue was diluted with THF (1 mL), evaporated and dried under high vacuum. The residue was dissolved in THF (1505 μ L) and (2-bromo-5-fluorophenoxy)-N'-hydroxypiperidine-1-carboximidamide (150 mg, 0.452 mmol) was added, followed by triethylamine (189 μ L, 1.355 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 1 h. The solvent was evaporated and saturated NaHCO₃ (2 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-12 g, gradient elution of 20-50% EtOAc/hexanes over 25 min) afforded the title product.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 12.90 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.82-6.72 (m, 1 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 3.83-3.76 (m, 2 H), 3.64-3.55 (m, 2 H), 2.17-2.11 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H). MS: *m/z* 408, 410 (MH⁺).

Step 2: Ethyl (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 4) from 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine, sodium hydride and ethyl bromoacetate and obtained as the more polar isomer.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.69 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.76 (td, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.92 (t, 1 H), 4.29-4.17 (m, 2 H), 3.81-3.72 (m, 2 H), 3.62-3.55 (m, 2 H), 2.17-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H), 1.27-1.21 (m, 3 H). MS: *m/z* 494, 496 (MH⁺).

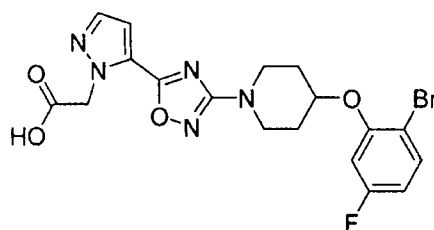
The less polar isomer isolated was ethyl (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.69 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.76 (td, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.92 (t, 1 H), 4.29-4.17 (m, 2 H), 3.81-3.72 (m, 2 H), 3.62-3.55 (m, 2 H), 2.17-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H), 1.27-1.21 (m, 3 H). MS: *m/z* 494, 496 (MH⁺).

Step 3: (3-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 5) from ethyl (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate and aqueous NaOH. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.97 (s, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.91 (s, 1 H), 3.82-3.75 (m, 2 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 2.16-2.07 (m, 2 H), 1.94 (s, 2 H). MS: *m/z* 466, 468 (MH⁺).

EXAMPLE 9

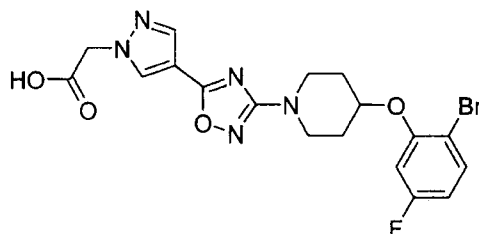
b8



(5-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 5) from ethyl (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate and aqueous NaOH. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.68 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.14-7.08 (m, 2 H), 6.76 (td, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.93-4.89 (m, 1 H), 3.81-3.74 (m, 2 H), 3.66-3.55 (m, 2 H), 2.16-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.88 (m, 2 H). MS: m/z 466, 468 (MH⁺).

EXAMPLE 10



(4-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

Step 1: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 8 (step 1) from 4-pyrazolecarboxylic acid, thionyl chloride and (2-bromo-5-fluorophenoxy)-N'-hydroxypiperidine-1-carboximidamide. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 12.82 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.11-7.96 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 2 H), 3.59-3.52 (m, 2 H), 2.17-2.11 (m, 2 H), 1.98-1.88 (m, 2 H). MS: m/z 408, 410 (MH⁺).

Step 2: Ethyl (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate

69

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 4) from 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine, sodium hydride and ethyl bromoacetate.

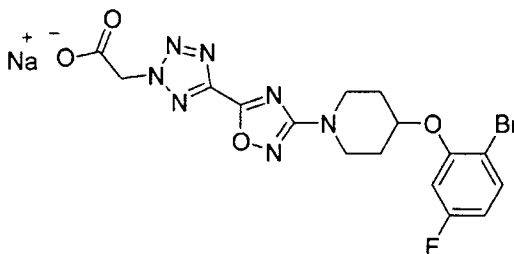
¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.47 (s, 1 H), 8.04-7.99 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 4.30-4.19 (m, 2 H), 3.80-3.70 (m, 2 H), 3.59-3.52 (m, 2 H), 2.15-2.09 (m, 2 H), 1.96-1.88 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H). MS: m/z 494, 496 (MH⁺).

Step 3: (4-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 5) from ethyl (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetate and aqueous NaOH.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.48 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.90 (s, 1 H), 3.80-3.74 (m, 2 H), 3.59-3.52 (m, 2 H), 2.15-2.08 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 2 H). MS: m/z 466, 468 (MH⁺).

EXAMPLE 11



Sodium(5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate

Step 1: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide

To a solution of (2-bromo-5-fluorophenoxy)-N'-hydroxypiperidine-1-carboximidamide (14.5 g, 43.7 mmol) and pyridine (10.59 mL, 131 mmol) in THF (146 mL) was added methyl oxalyl chloride (8.91 mL, 96 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to RT and stirred for 1 h. The solvent was evaporated and the residue was diluted with 1N HCl (200 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x200 mL). The combined organic fractions were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-300 g, gradient elution of 80-100% EtOAc/hexanes over 40 min) afforded methyl 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate as the less polar compound and methyl (6*E*)-7-[4-(2-bromo-5-

fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-3,4,9-trioxo-2,5-dioxo-6,8-diazadec-6-en-10-oate as the more polar compound. These two compounds were combined and dissolved in MeOH (146 mL), cooled to 0 °C and ammonia gas was bubbled through for 5 min and stirred at 0 °C for 15 min. The mixture was then warmed to RT and further stirred for 4 h. The mixture was diluted with Et₂O (100 mL). The solid was filtered and washed with Et₂O. The filtrate was evaporated and dried *in vacuo*. The crude product was filtered through silica gel and eluted with 2:1 EtOAc/hexanes. Evaporation of the solvent afforded the title compound. MS: m/z 585, 587 (MH⁺).

Step 2: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazole-5-carbonitrile

To a solution of 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide (11 g, 28.6 mmol) and triethylamine (12.74 mL, 91 mmol) in THF (95 mL) was added trifluoroacetic anhydride (6.05 mL, 42.8 mmol) dropwise at 0 °C. The mixture was warmed to RT and stirred for a further 30 min. The solvent was evaporated and the residue was diluted with Et₂O (50 mL) then with dilute NaHCO₃ solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x100 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-120 g, gradient elution of 10-30% EtOAc/hexanes over 25 min) afforded the title compound.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.76 (td, 1 H), 4.95-4.90 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 2 H), 3.62 (ddd, 2 H), 2.17-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.91 (m, 2 H).

Step 3: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine

A mixture of 3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazole-5-carbonitrile (8 g, 21.79 mmol), sodium azide (2.125 g, 32.7 mmol) and ammonium chloride (5.83 g, 109 mmol) in DMF (43.6 mL) was heated at 100 °C for 0.5 h. The mixture was cooled to RT, diluted with 1N NaOH (50 mL), washed with Et₂O (2x50 mL). The aqueous layer was acidified to pH about 1 with 2N HCl and extracted with EtOAc (3x75 mL). The combined organic fractions were washed with water (2x50 mL) then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure, the product dissolved in a small amount of EtOAc and precipitated with hexanes. The solid was filtered and washed with hexanes to afford the title compound. MS: m/z 410, 412 (MH⁺).

Step 4: Ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate

To a solution of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine (2 g, 4.88 mmol) in DMF (16.25 ml) was added sodium hydride (0.390 g, 9.75 mmol). After 5 min, ethyl bromoacetate (1.352 ml, 12.19 mmol) was added and the mixture was heated at 80 °C for 0.5 h. The reaction mixture was cooled to RT, then poured over ice-cold 0.5 N HCl (100 mL) and extracted with EtOAc (3x25 mL). The combined organic fractions were washed with water (50 mL) and then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by Combiflash chromatography (SiO₂-120 g, gradient elution of 0-10% Et₂O/CHCl₃ over 25 min) afforded the title product as the less polar isomer.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.63 (dd, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.76 (td, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.97-4.92 (m, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 3.88-3.78 (m, 2 H), 3.70-3.62 (m, 2 H), 2.21-2.13 (m, 2 H), 2.01-1.93 (m, 2 H), 1.31 (t, 3 H).

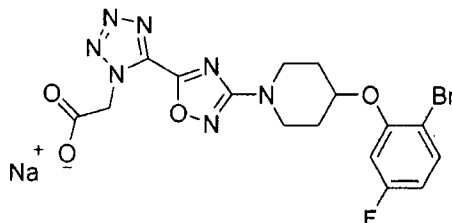
The more polar isomer isolated was ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1H-tetrazol-2-yl)acetate.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.63 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.77 (td, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 4.97-4.93 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 3.85-3.77 (m, 2 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 2 H), 2.01-1.93 (m, 2 H), 1.30-1.24 (m, 3 H).

Step 5: Sodium(5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate

To a solution of ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate (1.65 g, 3.32 mmol) in THF (11.08 ml) and MeOH (5.54 ml) was added 1N NaOH (3.32 ml, 3.32 mmol) and the mixture stirred at RT for 10 min. The THF and MeOH were evaporated and the aqueous layer diluted with water (2 mL) and washed with Et₂O (2x10 mL). The aqueous layer was lyophilized to afford the title compound. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (dd, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 6.80 (td, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.89-4.84 (m, 1 H), 3.74-3.66 (m, 2 H), 3.57-3.50 (m, 2 H), 2.07-2.00 (m, 2 H), 1.83-1.77 (m, 2 H). MS: *m/z* 468, 470 (MH⁺).

EXAMPLE 12

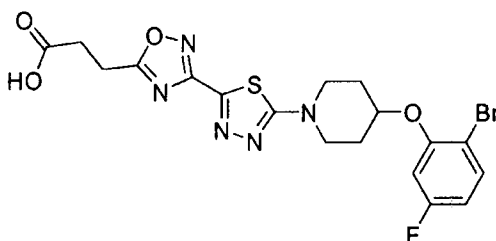


The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 11 (step 5) from ethyl (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1*H*-tetrazol-2-yl)acetate from Example 11 (step 4) and 1*N* NaOH.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.66-7.58 (m, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 6.82-6.75 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.87 (s, 1 H), 3.71-3.63 (m, 2 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 2.04 (d, 2 H), 1.80 (d, 2 H).

MS: *m/z* 468, 470 (MH⁺).

EXAMPLE 13



3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoic acid

Step 1: 5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-*N*-hydroxy-1,3,4-thiadiazole-2-carboximidamide

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 7, step 2 from 5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazole-2-carbonitrile and hydroxylamine hydrochloride.

Step 2: Ethyl 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoate

5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-*N*-hydroxy-1,3,4-thiadiazole-2-carboximidamide (500 mg, 1.2 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and cooled to 0 °C in an ice-water bath. To this solution was added pyridine (0.155 mL, 1.92 mmol) followed by ethyl 3-chloro-3-oxopropanoate (270 mg, 1.8 mmol). After stirring for 1 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in pyridine (8 mL) and stirred at 90 °C overnight. The solvent was removed and the residue was partitioned between EtOAc and water. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative TLC to afford the title compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.52 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 3.78-3.92 (m, 4H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.03-2.10 (m, 4H), 1.24-1.27 (m, 3H).

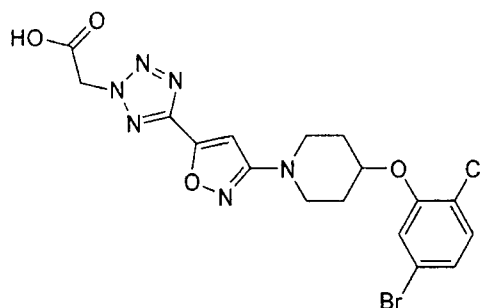
23

Step 3: 3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 5) from ethyl 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoate and 1N NaOH.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.52 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.03-2.10 (m, 4H). MS: m/z 498 (MH⁺).

EXAMPLE 14



(5-{3-[4-(5-Bromo-2-chlorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

Step 1: 4-(5-Bromo-2-chlorophenoxy)piperidine

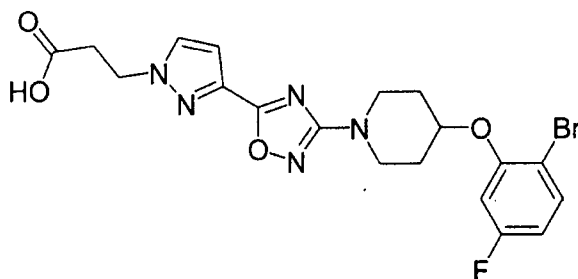
The title compound was prepared in a similar manner as described for Intermediate 1 from *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate and 5-bromo-2-chlorophenol.

Step 2: (5-{3-[4-(5-Bromo-2-chlorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 6, steps 3 to 8, from 3-bromo-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamide and 4-(5-bromo-2-chlorophenoxy)piperidine.

¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 7.47 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.94-4.89 (m, 1 H), 3.76-3.69 (m, 2 H), 3.49-3.42 (m, 2 H), 2.20-2.14 (m, 2 H), 1.99-1.91 (m, 2 H). MS (+ESI): m/z 483, 485 (MH⁺).

EXAMPLE 15



3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid

Step 1: Ethyl 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propanoate

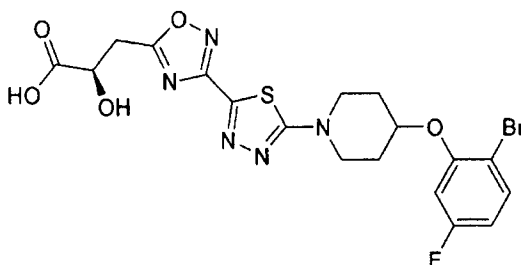
The title compound was prepared in a similar manner as described in Example 7 (step 4) from 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[5-(1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidine, sodium hydride and ethyl 3-bromopropionate and obtained as the more polar major isomer.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.91-7.86 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 4.58 (t, 2 H), 4.15-4.04 (m, 2 H), 3.82-3.75 (m, 2 H), 3.65-3.53 (m, 2 H), 3.00 (t, 2 H), 2.17-2.11 (m, 2 H), 1.99-1.89 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H). MS: *m/z* 508, 510 (MH⁺).

Step 2: 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propanoic acid

To a solution of ethyl 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propanoate (75 mg, 0.148 mmol) in dioxane (492 μL) was added acetic acid (253 μL, 4.43 mmol) and conc. HCl (363 μL, 4.43 mmol). The mixture was heated at 90 °C for 1 h. The solvent was evaporated to one-third its volume, diluted with water (2 mL) and extracted with EtOAc (2x2 mL). The combined organic fractions were extracted with 1N NaOH (1 mL), the aqueous layer was acidified with 2N HCl (1 mL) and extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic fractions were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The product was triturated with hexanes (2x2 mL) and dried under high vacuum to give the title compound.

¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 10.95 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.75 (td, 1 H), 4.90 (d, 1 H), 4.57 (t, 2 H), 3.83-3.68 (m, 2 H), 3.61-3.54 (m, 2 H), 3.03 (t, 2 H), 2.16-2.11 (m, 2 H), 1.96-1.89 (m, 2 H). MS: *m/z* 480, 482 (MH⁺).

EXAMPLE 16

(2R)-3-(3-((5-((4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-hydroxypropanoic acid

Step 1: [(4R)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]acetic acid

To a suspension of D-(+)-malic acid (10 g, 75 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (23 g, 225 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.129 g, 0.75 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h, filtered through silica gel (50% EtOAc / hexane) and concentrated to give the title compound.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Step 2: [(4R)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]acetyl fluoride

To a suspension of [(4R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]acetic acid (100 mg, 0.6 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) (111 mg, 0.7 mmol) at 0°C and the resulting solution was stirred at 0°C for 1 h. More CH₂Cl₂ (10 mL) was added. The whole mixture was washed with cold water twice, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.68-4.71 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

Step 3: (5R)-5-[(3-((5-((4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-one

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 13, step 2 from 5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-*N*'-hydroxy-1,3,4-thiadiazole-2-carboximidamide and [(4R)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]acetyl fluoride.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (dd, 1H), 6.62-6.70 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

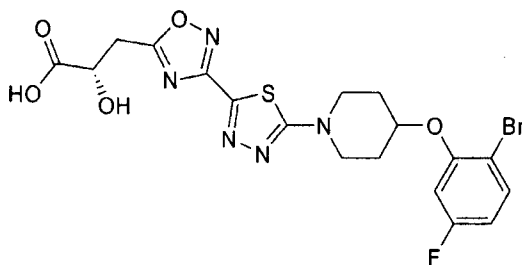
Step 4: (2R)-3-(3-((5-((4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-hydroxypropanoic acid

76

To a suspension of (5*R*)-5-[(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-one (200 mg, 0.36 mmol) in MeOH (5 mL) was added KOH (61 mg, 1.08 mmol). The resulted solution was stirred at rt overnight, adjusted to pH 1 with HCl solution (1 mol/L), and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative HPLC to afford the title compound.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7.55 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.65-6.72 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H). MS: *m/z* 514 (MH⁺).

EXAMPLE 17

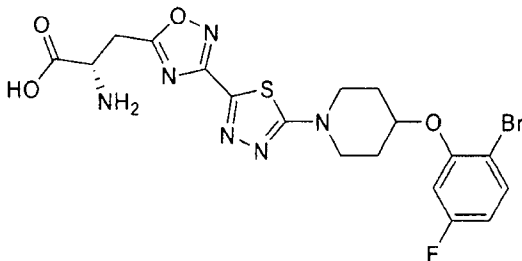


(2*S*)-3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-hydroxypropanoic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 16 from 5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-*N*¹-hydroxy-1,3,4-thiadiazole-2-carboximidamide and (S)-(-)-malic acid.

¹H NMR (400MHz, acetone-*d*₆): δ 7.48 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.90 (m, 2H). MS: *m/z* 514(MH⁺).

EXAMPLE 18



3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-L-alanine

Step 1: N-(Trifluoroacetyl)-L-aspartic acid α -ethyl ester

To a suspension of L-aspartic acid (10 g, 75 mmol) in THF was added TFAA (133 g, 635 mmol) during 0.5 h at 0 °C. After addition, the suspension was allowed to warm to rt and stirring was continued for 3 h. The solvent was removed in vacuum. The white residue was heated to reflux in EtOH (200 mL) under N₂ for 30 min. The solvent was removed in vacuo to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.96-3.20 (m, 1H), 1.29 (t, 3H).

Step 2: Ethyl N-(trifluoroacetyl)-L- β -aspartyl chloride

To a solution of N-(trifluoroacetyl)-L-aspartic acid α -ethyl ester (3 g, 11.7 mmol) in dry toluene (15 mL) was added SOCl₂ (3 mL). After stirring at reflux for 1 h, the solution was cooled to rt. The mixture was filtered and the solid was washed with cold toluene. The solid was dried to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.71-4.75 (m, 1H), 4.28-2.36 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 1.31 (t, J = 6 Hz, 3H).

Step 3: Ethyl 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-(trifluoroacetyl)-L-alaninate

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 13, step 2 from 5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-N-hydroxy-1,3,4-thiadiazole-2-carboximidamide and ethyl N-(trifluoroacetyl)-L- β -aspartyl chloride.

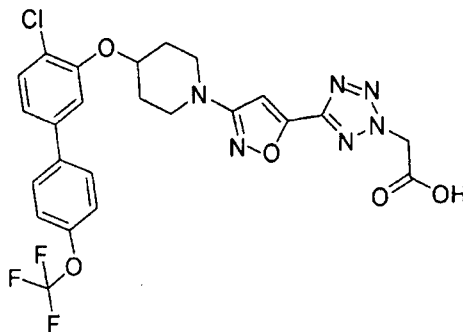
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.62-6.70 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 4H), 1.26 (t, 3H).

Step 4: 3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-L-alanine

To a suspension of ethyl 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-(trifluoroacetyl)-L-alaninate (550 mg, 0.86 mmol) in EtOH (5 mL) and water (5 mL) was added NaOH (104 mg, 2.6 mmol) and the resulting solution was stirred at rt overnight. The solution was adjusted to pH 7 with HCl solution (1 mol/L), then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated in vacuo. The crude product was washed with petroleum ether/EtOAc to afford the title compound.

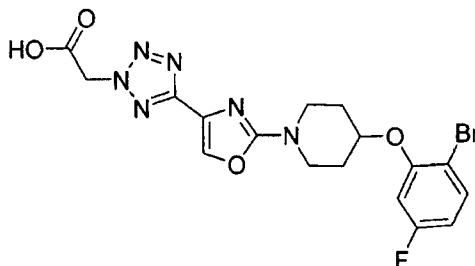
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.56 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H). MS: m/z 513(MH⁺).

EXAMPLE 19



{5-[3-(4-{[4-Chloro-4'-(trifluoromethoxy)biphenyl-3-yl]oxy}piperidin-1-yl)isoxazol-5-yl]-2H-tetrazol-2-yl}acetic acid

To a suspension of (5-{3-[4-(5-bromo-2-chlorophenoxy)piperidin-1-yl]isoxazol-5-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetic acid (130 mg, 0.269 mmol), [4-(trifluoromethoxy)phenyl]boronic acid (98 mg, 0.476 mmol) and Pd(Ph₃P)₄ (25 mg, 0.022 mmol) in toluene (4 mL) was added aqueous 2 M Na₂CO₃ (1.5 mL, 3.00 mmol). After the resulting heterogeneous mixture was purged with nitrogen, it was gently heated to 80 °C for 6 h with stirring under a nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, the reaction was poured into aqueous 1 N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (Na₂SO₄). Solvents were removed under reduced pressure and the crude material was purified by column chromatography on silica gel (gradient from 0% to 3% HOAc/EtOAc). After concentration, the white solid was co-evaporated twice and triturated with Et₂O/heptane to give the title compound as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.92 (br s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.12-2.02 (s, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H). MS: m/z 565 (MH⁺).

EXAMPLE 20

(5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-2 H-tetrazol-2-yl)acetic acid

Step 1: Ethyl-2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carboxylate

To a solution of 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidine (3.281 g, 11.97 mmol) in EtOH (28.5 mL) was added ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate (1 g, 5.70 mmol) and DIPEA (1.990 mL, 11.39 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with 1N HCl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound.

¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 8.02 (s, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.73 (td, 1 H), 4.89-4.85 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.79-3.72 (m, 2 H), 3.64-3.57 (m, 2 H), 2.12-2.06 (m, 2 H), 1.94-1.86 (m, 2 H), 1.28 (t, 3 H). MS (+ESI) m/z 413 (MH⁺)

Step 2: 2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carboxamide

Ethyl-2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carboxylate (2.26 g, 5.47 mmol) was dissolved in MeOH (9 mL) in a sealed tube. The reaction mixture was cooled down to 0 °C and ammonia was bubble into solution for 5 min. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 15 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by trituration overnight in ether to afford the title compound.

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.82 (s, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 3.64-3.60 (m, 2 H), 2.10-2.05 (m, 2 H), 1.93-1.89 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z 386 (MH⁺).

Step 3: 2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carbonitrile

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 6, step 5 from 2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carboxamide.

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 8.24 (s, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.73 (td, 1 H), 4.91-4.87 (m, 1 H), 3.77-3.73 (m, 2 H), 3.68-3.62 (m, 2 H), 2.11-2.05 (m, 2 H), 1.95-1.91 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z 366 (MH⁺).



Step 4: 4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)-1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3-oxazol-2-yl]piperidine

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 11, step 3 from 2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazole-4-carbonitrile. ¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 8.21 (s, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.74 (dt, 1 H), 4.92-4.90 (m, 1 H), 3.84-3.79 (m, 2 H), 3.71-3.67 (m, 2 H), 2.16-2.11 (m, 2 H), 1.98-1.91 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z 409 (MH⁺).

Step 5: Ethyl (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate

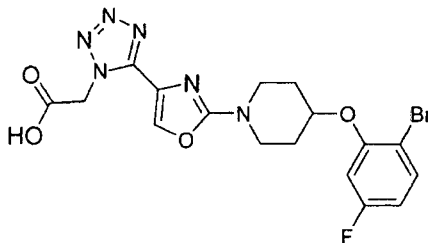
The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 6, step 7, from 4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)-1-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3-oxazol-2-yl]piperidine and ethy bromoacetate. The mixture of regioisomers was purified by Combiflash chromatography (SiO₂-12 g, gradient elution of 15-50% EtOAc / hexanes over 25 min) to afford the title product as the more polar isomer.

¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 8.10 (s, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.93-4.87 (m, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.86-3.79 (m, 2 H), 3.71-3.65 (m, 2 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.97-1.91 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H). MS (+ESI) m/z 495 (MH⁺).

Step 6: (5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-2 H-tetrazol-2-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 7, step 5 from ethyl (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-2H-tetrazol-2-yl)acetate. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.10 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H). MS (+ESI) m/z 467 (MH⁺).

EXAMPLE 21



(5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetic acid

Step 1: Ethyl (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetate

The less polar fractions from Example 20, step 5 were pooled and concentrated to give the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 8.26 (s, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.74 (td, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 4.93-4.88 (m, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.84-3.77 (m, 2 H), 3.71-3.64 (m, 2 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H), 1.22 (t, 3 H). MS (+ESI) m/z 495 (MH⁺).

Step 2: (5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetic acid

The title compound was prepared in a similar manner as described for Example 7, step 5 from ethyl (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1H-tetrazol-1-yl)acetate. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H). MS (+ESI) m/z 467 (MH⁺).

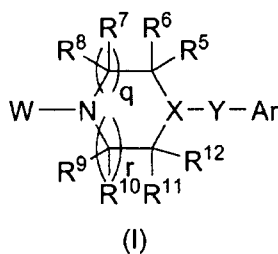
EXAMPLE OF A PHARMACEUTICAL FORMULATION

As a specific embodiment of an oral pharmaceutical composition of the present invention, a 100 mg potency tablet is composed of 100 mg of any one of Examples, 268 mg microcrystalline cellulose, 20 mg of croscarmellose sodium, and 4 mg of magnesium stearate. The active, microcrystalline cellulose, and croscarmellose are blended first. The mixture is then lubricated by magnesium stearate and pressed into tablets.

While the invention has been described and illustrated in reference to specific embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications, and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the preferred doses as set forth hereinabove may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the human being treated for a particular condition. Likewise, the pharmacologic response observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended therefore that the invention be limited only by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

q is 0 or 1;

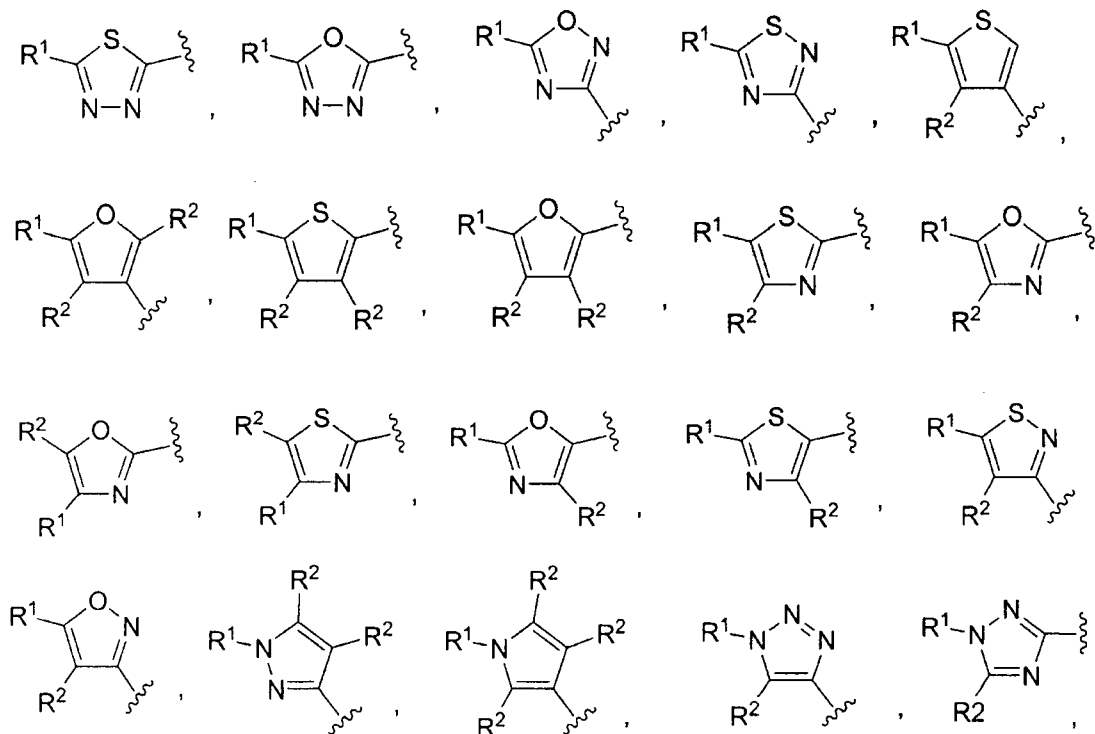
r is 0 or 1;

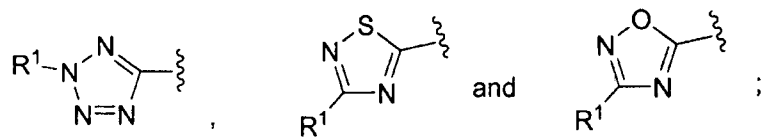
Z is O, S, or NR⁴;

X-Y is N-C(O), N-CR^aR^b, CR¹⁴-O, CR¹⁴-S(O)₀₋₂, or CR¹³-CR^aR^b;

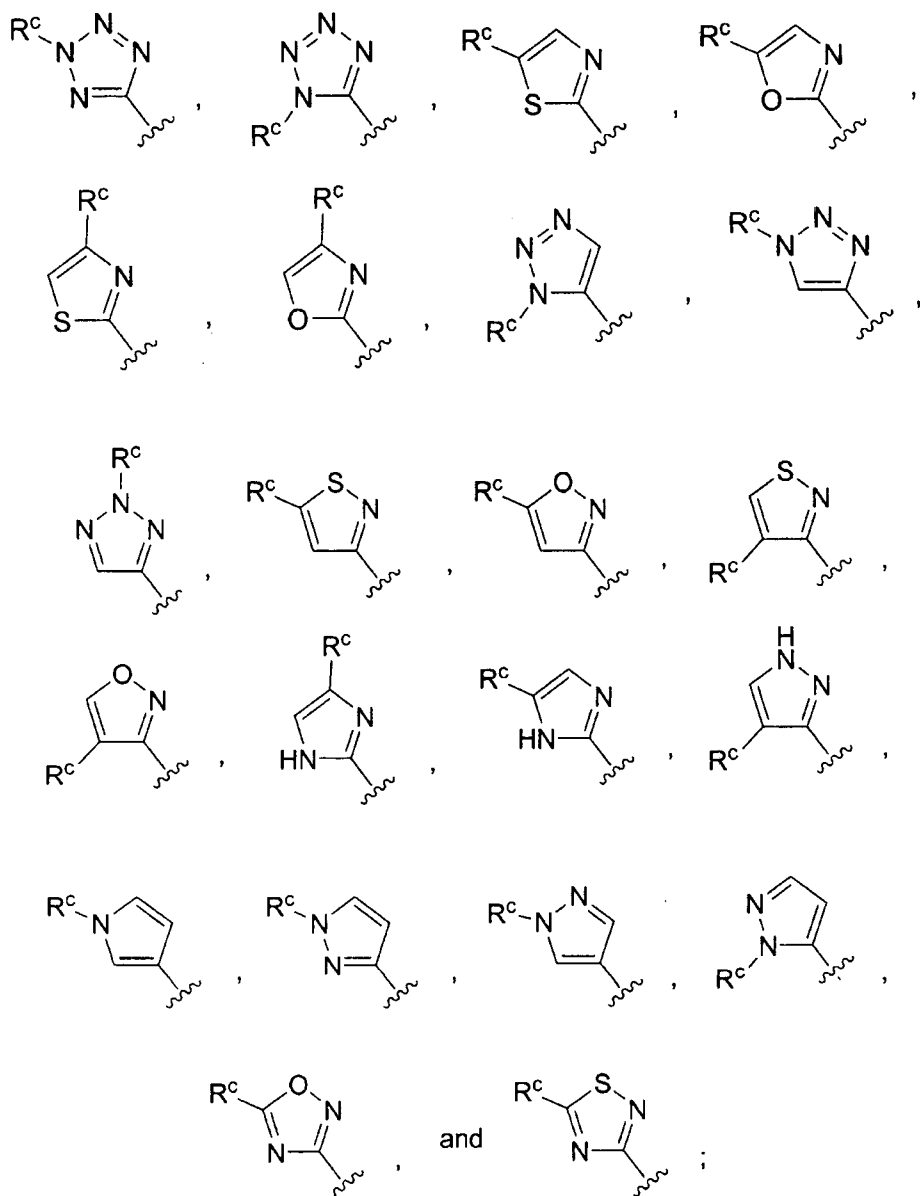
R^a and R^b are each independently hydrogen or C₁₋₃ alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from fluorine and hydroxy;

W is heteroaryl selected from the group consisting of:





R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of:



wherein R^c is -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂C₁₋₃ alkyl, -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_pCO₂H, or -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_pCO₂C₁₋₃ alkyl; wherein any methylene (CH₂) carbon atom in (CH₂)_m or (CH₂)_p is optionally substituted with one hydroxy, one amino, or one to two fluorines; and wherein said R¹ heteroaryl ring is optionally substituted with one substituent independently

84

selected from the group consisting of cyano, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylsulfonyl, and trifluoromethyl;

each R² is independently selected from the group consisting of:

hydrogen,
halogen,
hydroxy,
cyano,
amino,
nitro,
C₁₋₄ alkyl, optionally substituted with one to five fluorines,
C₁₋₄ alkoxy, optionally substituted with one to five fluorines,
C₁₋₄ alkylthio, optionally substituted with one to five fluorines,
C₁₋₄ alkylsulfonyl,
carboxy,
C₁₋₄ alkyloxycarbonyl, and
C₁₋₄ alkylcarbonyl;

Ar is phenyl, naphthyl, or heteroaryl optionally substituted with one to five R³ substituents;

each R³ is independently selected from the group consisting of:

C₁₋₆ alkyl,
C₂₋₆ alkenyl,
(CH₂)_n-phenyl,
(CH₂)_n-naphthyl,
(CH₂)_n-heteroaryl,
(CH₂)_n-heterocyclyl,
(CH₂)_nC₃₋₇ cycloalkyl,
halogen,
nitro,
(CH₂)_nOR⁴,
(CH₂)_nN(R⁴)₂,
(CH₂)_nC≡N,
(CH₂)_nCO₂R⁴,
(CH₂)_nNR⁴SO₂R⁴,
(CH₂)_nSO₂N(R⁴)₂,
(CH₂)_nS(O)₀₋₂R⁴,
(CH₂)_nNR⁴C(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nC(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nNR⁴C(O)R⁴,

$(CH_2)_nNR^4CO_2R^4$,
 $(CH_2)_nC(O)R^4$,
 $O(CH_2)_nC(O)N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -phenyl,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -naphthyl,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -heteroaryl,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -heterocyclyl,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -C₃₋₇ cycloalkyl,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -OR⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -N(R⁴)₂,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -NR⁴SO₂R⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -C $\equiv$ N,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -CO₂R⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -SO₂N(R⁴)₂,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -S(O)₀₋₂R⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -NR⁴C(O)N(R⁴)₂,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -C(O)N(R⁴)₂,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -NR⁴C(O)R⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -NR⁴CO₂R⁴,
 $(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t$ -C(O)R⁴,
CF₃,
CH₂CF₃,
OCF₃, and
OCH₂CF₃;

in which phenyl, naphthyl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, trifluoromethyl, and C₁₋₄ alkoxy, optionally substituted with one to five fluorines; and wherein any methylene (CH₂) carbon atom in R³ is optionally substituted with one to two groups independently selected from fluorine, hydroxy, and C₁₋₄ alkyl; or two substituents when on the same methylene (CH₂) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group; each R⁴ is independently selected from the group consisting of

hydrogen,
 C₁₋₆ alkyl,
 $(CH_2)_n$ -phenyl,
 $(CH_2)_n$ -heteroaryl,
 $(CH_2)_n$ -naphthyl, and

$(CH_2)_n C_{3-7}$ cycloalkyl;

wherein alkyl, phenyl, heteroaryl, and cycloalkyl are optionally substituted with one to three groups independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, and C_{1-4} alkoxy; or two R^4 groups together with the atom to which they are attached form a 4- to 8-membered mono- or bicyclic ring system optionally containing an additional heteroatom selected from O, S, NH, and NC_{1-4} alkyl;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are each independently hydrogen, fluorine, or C_{1-3} alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from fluorine and hydroxy;

R^{13} is hydrogen, C_{1-3} alkyl, fluorine, or hydroxy;

each R^{14} is hydrogen or C_{1-3} alkyl;

each m is independently an integer from 0 to 4;

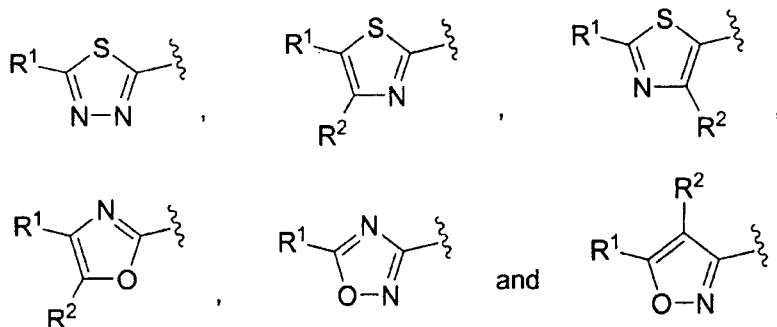
each p is independently an integer from 1 to 3;

each n is independently an integer from 0 to 2;

each s is independently an integer from 1 to 3; and

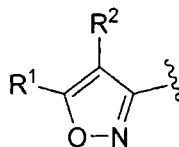
each t is independently an integer from 1 to 3.

2. The compound of Claim 1 wherein m is 1.
3. The compound of Claim 1 wherein q and r are both 1.
4. The compound of Claim 1 wherein X-Y is CH-O.
5. The compound of Claim 4 wherein Ar is phenyl substituted with one to three R^3 substituents.
6. The compound of Claim 1 wherein R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are hydrogen.
7. The compound of Claim 1 wherein W is heteroaryl selected from the group consisting of:

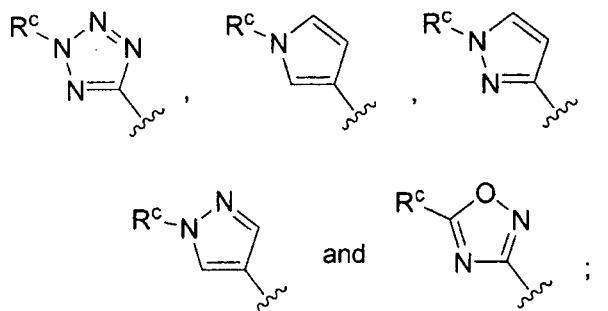


8. The compound of Claim 7 wherein R² is hydrogen.

9. The compound of Claim 7 wherein W is

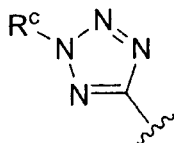


10. The compound of Claim 1 wherein R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of



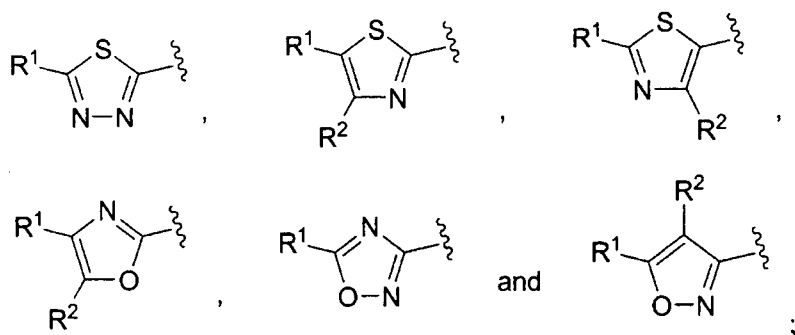
wherein R^c is -CH₂CO₂H or -CH₂CO₂C₁₋₃ alkyl.

11. The compound of Claim 10 wherein R¹ is

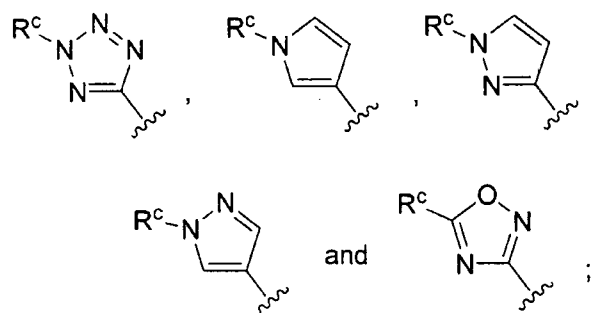


12. The compound of Claim 1 wherein q and r are both 1; X-Y is CH-O; W is heteroaryl selected from the group consisting of:

68

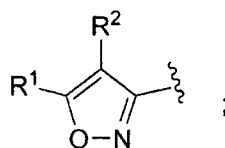


and R¹ is heteroaryl selected from the group consisting of:

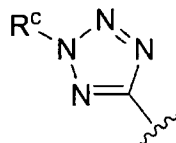


wherein R^c is -CH₂CO₂H or -CH₂CO₂C₁₋₃ alkyl.

13. The compound of Claim 12 wherein W is



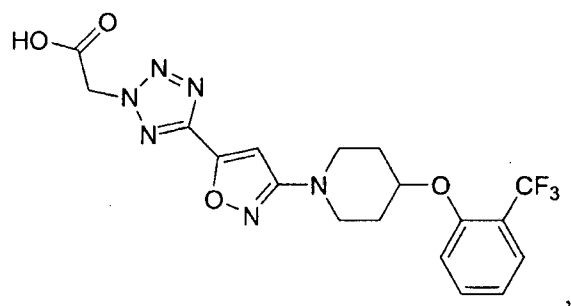
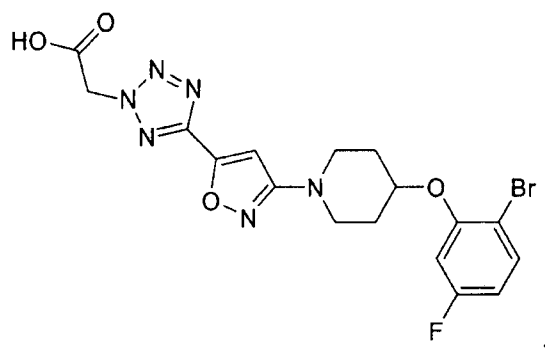
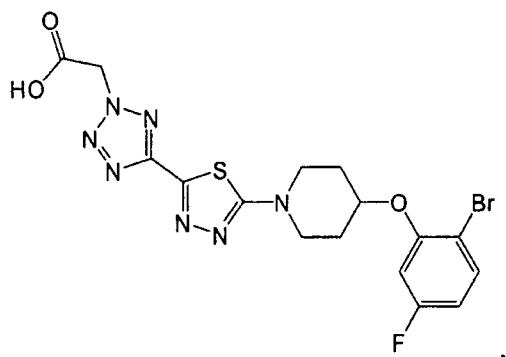
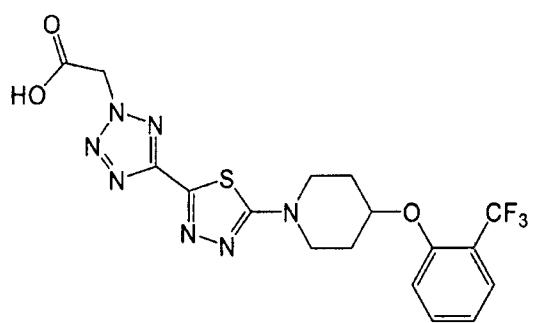
and R¹ is

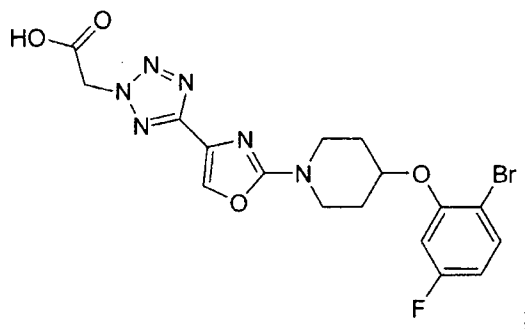
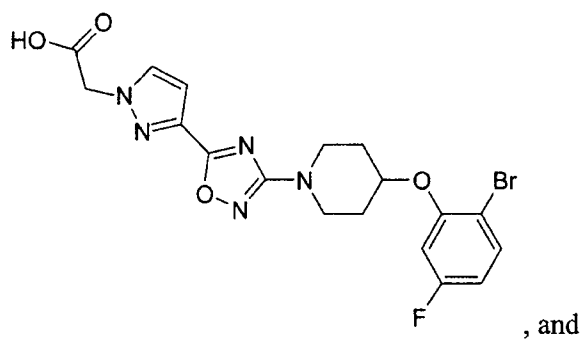
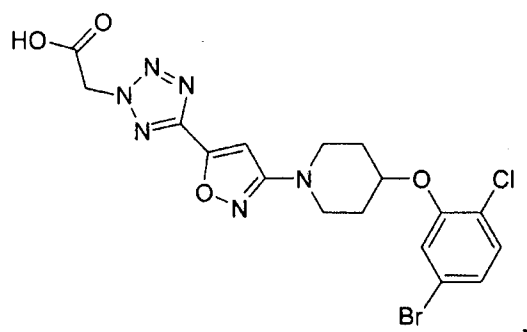
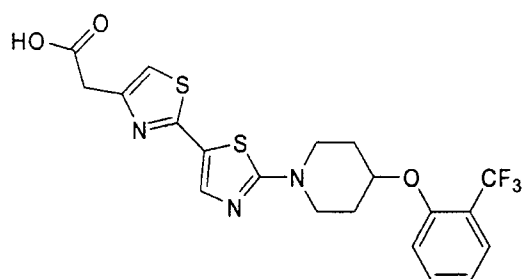


wherein R^c is -CH₂CO₂H or -CH₂CO₂C₁₋₃ alkyl.

14. The compound of Claim 13 wherein R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² are each hydrogen.

15. A compound which is selected from the group consisting of:





or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.



17. Use of a compound in accordance with Claim 1 for the treatment in a mammal of a disorder, condition, or disease responsive to inhibition of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase.

18. The use of Claim 17 wherein said disorder, condition, or disease is selected from the group consisting of Type 2 diabetes, insulin resistance, a lipid disorder, obesity, metabolic syndrome, fatty liver disease, and cancer.

19. The use of Claim 18 wherein said lipid disorder is selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, hypercholesterolemia, low HDL, and high LDL.

20. Use of a compound in accordance with Claim 1 in the manufacture of a medicament for use in treating Type 2 diabetes, insulin resistance, a lipid disorder, obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in a mammal.

21. The use of Claim 20 wherein said lipid disorder is selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, hypercholesterolemia, low HDL, and high LDL.

TITULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE AZACICLOALCANOS COMO INHIBIDORES DE ESTEAROIL-COENZIMA A DELTA-9 DESATURASA

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de azacicloalcanos que son inhibidores de estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) y al uso de dichos compuestos para controlar, evitar y/o tratar afecciones o enfermedades mediadas por la actividad de SCD. Los compuestos de la presente invención son de utilidad para el control, prevención y tratamiento de afecciones y enfermedades relacionadas con la síntesis y el metabolismo anormales de lípidos, que incluyen enfermedad cardiovascular, tal como aterosclerosis; obesidad; diabetes; enfermedad neurológica; síndrome metabólico; resistencia a insulina; cáncer; y esteatosis hepática.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Al menos tres clases de acil-coenzima A (CoA) desaturasas grasas (delta-5, delta-6 y delta-9 desaturasas) son responsables de la formación de enlaces dobles en acil-CoA grasos monoinsaturados y poliinsaturados o bien a partir de fuentes dietéticas o por la síntesis *de novo* en mamíferos. Las estearoil-CoA desaturasas específicas delta-9 (SCD) catalizan la formación limitante de la velocidad del enlace doble cis en la posición C9-C10 en acil-CoA grasos monoinsaturados. Los sustratos preferidos son estearoil-CoA y palmitoil-CoA, con los oleoil y palmitoleoil-CoA resultantes como componentes principales de la biosíntesis de fosfolípidos, triglicéridos, ésteres de colesterol y ésteres de ceras (Dobrzyn y Natami, Obesity Reviews, 6: 169-174 (2005)).

La proteína SCD microsómica hepática de rata se aisló y caracterizó por vez primera en 1974 (Strittmatter y cols., PNAS, 71: 4565-4569 (1974)). Desde entonces se han clonado y estudiado numerosos genes de SCD de mamíferos de diversas especies. Por ejemplo, se han identificado dos genes de la rata (SCD1 y SCD2, Thiede y cols., J. Biol. Chem., 261, 13230-13235 (1986)), Mihara, K., J. Biochem. (Tokio), 108: 1022-1029 (1990)); cuatro genes de ratón (SCD1, SCD2, SCD3 y SCD4) (Miyazaki y cols., J. Biol. Chem., 278: 33904-33911 (2003)); y dos genes humanos (SCD1 y ACOD4 (SCD2)), (Zhang, y cols., Biochem. J., 340: 255-264 (1991); Beiraghi, y cols., Gene, 309: 11-21 (2003); Zhang y cols., Biochem. J., 388: 135-142 (2005)). La implicación de las SCD en el metabolismo de los ácidos grasos se ha conocido en ratas y ratones desde los años 70 (Oshino, N., Arch. Biochem. Biophys., 149: 378-387 (1972)). Esto ha sido apoyado además por los estudios biológicos de a) ratones Asebia que portan la mutación natural en el gen SCD1 (Zheng y cols., Nature Genetics, 23: 268-270 (1999)), b) ratones con SCD1 inactivado a partir de la delección génica dirigida (Ntambi, y cols., PNAS, 99: 11482-11486 (2002), y c) la supresión de la expresión de SCD1 durante la pérdida de peso inducida mediante leptina (Cohen y cols., Science, 297: 240-243 (2002)). Los beneficios potenciales de la inhibición farmacológica de la actividad de SCD se ha demostrado con inhibidores oligonucleotídicos no

codificantes (ASO) en ratones (Jiang, y cols., J. Clin. Invest., 115: 1030-1038 (2005)). La inhibición mediante ASO de la actividad de SCD redujo la síntesis de ácidos grasos y aumentó la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos primarios de ratón. El tratamiento de los ratones con SCD-ASO consiguió la prevención de la obesidad inducida por la dieta, redujo la adiposidad corporal, la hepatomegalia, la esteatosis, los niveles plasmáticos de insulina y glucosa postprandiales, redujo la síntesis *de novo* de ácidos grasos, redujo la expresión de genes lipógenos y aumentó la expresión de genes que promueven el consumo energético en tejidos hepáticos y adiposos. Así, la inhibición de SCD representa una estrategia terapéutica novedosa en el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados.

Existen indicios convincentes que apoyan que la actividad aumentada de SCD en los seres humanos está implicada directamente en diversos procesos de enfermedad comunes. Por ejemplo, existe una lipogénesis hepática elevada que produce secreción de triglicéridos en pacientes con enfermedad hepática no alcohólicos (Diraison, y cols., Diabetes Metabolism, 29: 478-485 (2003)); Donnelly, y cols., J. Clin. Invest., 115: 1343-1351 (2005)). La lipogénesis *de novo* postprandial está significativamente elevada en los sujetos obesos (Marques-Lopes, y cols., American Journal of Clinical Nutrition, 73: 252-261 (2001)). Existe una correlación significativa entre una actividad elevada de SCD y un aumento del perfil de riesgo cardiovascular que incluye triglicéridos elevados en plasma, un índice de masa corporal elevado y un HDL plasmático reducido (Attie, y cols., J. Lipid Res., 43: 1899-1907 (2002)). La actividad de SCD desempeña un papel fundamental en el control de la proliferación y supervivencia de células humanas transformadas (Scaglia y Igal, J. Biol. Chem., (2005)).

Además de los oligonucleótidos no codificantes mencionados anteriormente, los inhibidores de la actividad de SCD incluyen los análogos de sustratos de ácidos grasos tía no selectivos [B. Behrouzian y P.H. Buist, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 107-112 (2003)], ácidos grasos ciclopropenoides (Raju y Reiser, J. Biol. Chem., 242: 379-384 (1967)), ciertos isómeros de ácidos grasos de cadena larga conjugados (Park, y cols., Biochim. Biophys. Acta, 1486: 285-292 (2000)), una serie de derivados de piridazina que se describen en las publicaciones de solicitud de patente internacional publicadas WO 2005/011653, WO 2005/011654, WO 2005/011656, WO 2005/011656, y WO 2005/011657, todas cedidas a Xenon Pharmaceuticals, Inc., y una serie de derivados heterocíclicos que se describen en las publicaciones de solicitud de patente internacional WO 2006/014168, WO 2006/034279, WO 2006/034312, WO 2006/034315, WO 2006/034338, WO 2006/034341, WO 2006/034440, WO 2006/034441, y WO 2006/034446, todas cedidas a Xenon Pharmaceuticals, Inc.

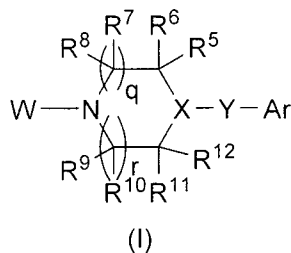
La presente invención se refiere a derivados de azacicloalcanos novedosos como inhibidores de esteroil-CoA delta-9 desaturasa que son de utilidad en el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones y enfermedades mediadas por la actividad de SCD que incluyen las que se refieren, pero sin limitación, a niveles lipídicos elevados, tal como se ejemplifica en la enfermedad de hígado

graso no debida al alcohol, enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, y resistencia a insulina.

El papel de la estearoil-coenzima A desaturasa en el metabolismo lipídico ha sido descrito por M. Miyazaki y J.M. Ntambi, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 113-121 (2003). El potencial terapéutico de la manipulación farmacológica de la actividad de SCD ha sido descrito por A. Dobryzn y J.M. Ntambi, en "Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment," Obesity Reviews, 6: 169-174 (2005).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de azacicloalcanos de la fórmula estructural I:



Estos derivados de azacicloalcanos son eficaces como inhibidores de SCD. Por lo tanto son de utilidad para el tratamiento, control o prevención de trastornos que responden a la inhibición de SCD, tales como diabetes, resistencia a insulina, trastornos de los lípidos, obesidad, aterosclerosis, y síndrome metabólico.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de trastornos, enfermedades, o afecciones que responden a la inhibición de SCD en un sujeto que lo necesite mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, aterosclerosis, y síndrome metabólico mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de obesidad mediante la administración de los compuestos de la presente invención combinados con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es de utilidad para tratar la afección.

as

La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de diabetes de tipo 2 mediante la administración de los compuestos de la presente invención combinados con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es de utilidad para tratar la afección.

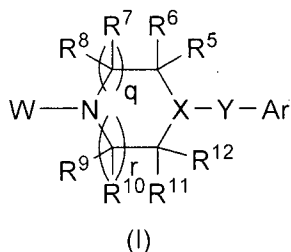
5 La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de aterosclerosis mediante la administración de los compuestos de la presente invención combinados con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es de utilidad para tratar la afección.

10 La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control, o prevención de trastornos de los lípidos mediante la administración de los compuestos de la presente invención combinados con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es de utilidad para tratar la afección.

15 La presente invención también se refiere a procedimientos para tratar síndrome metabólico mediante la administración de los compuestos de la presente invención combinados con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es de utilidad para tratar la afección.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a derivados de azacicloalcanos de utilidad como inhibidores de SCD. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que:

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

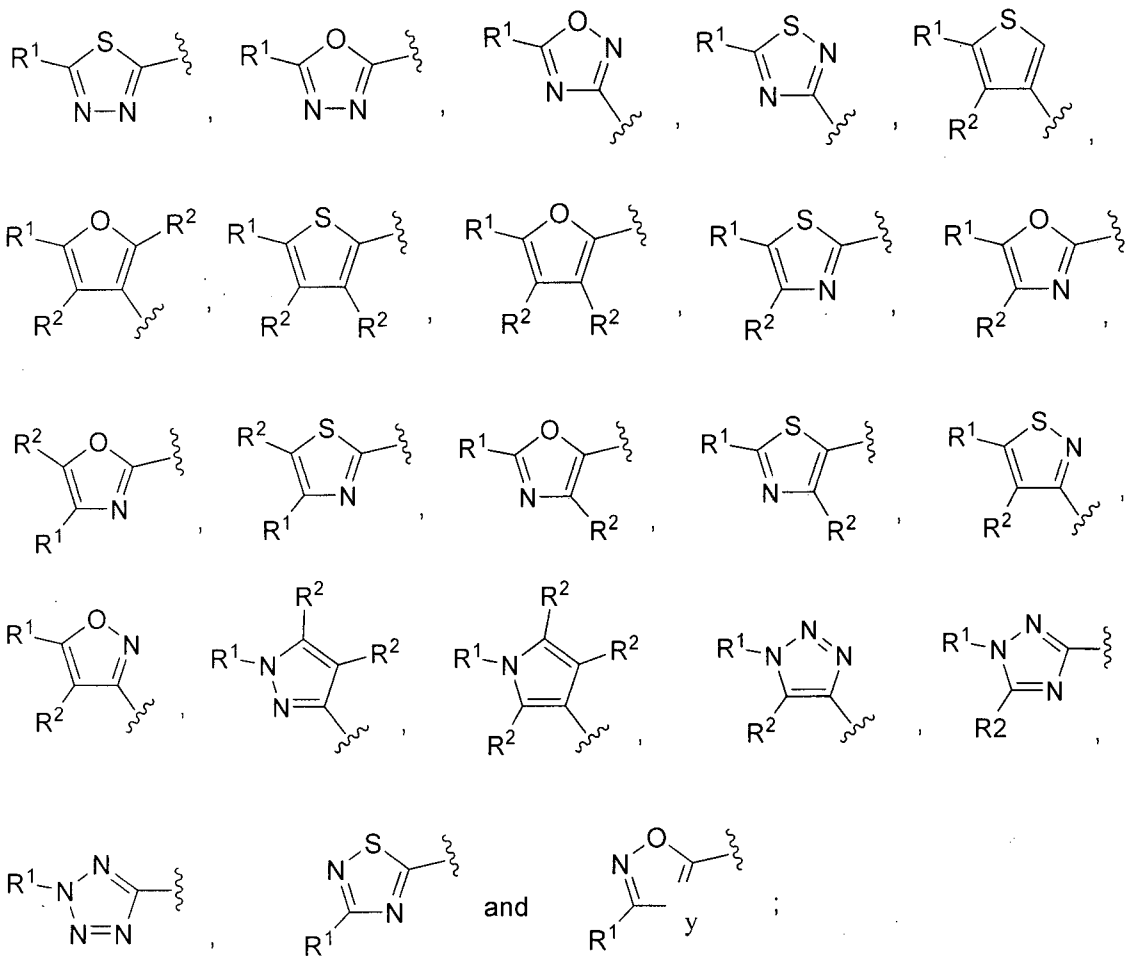
25 Z es O, S, o NR⁴;

X-Y es N-C(O), N-CR^aR^b, CR¹⁴-O, CR¹⁴-S(O)₀₋₂, o CR¹³-CR^aR^b;

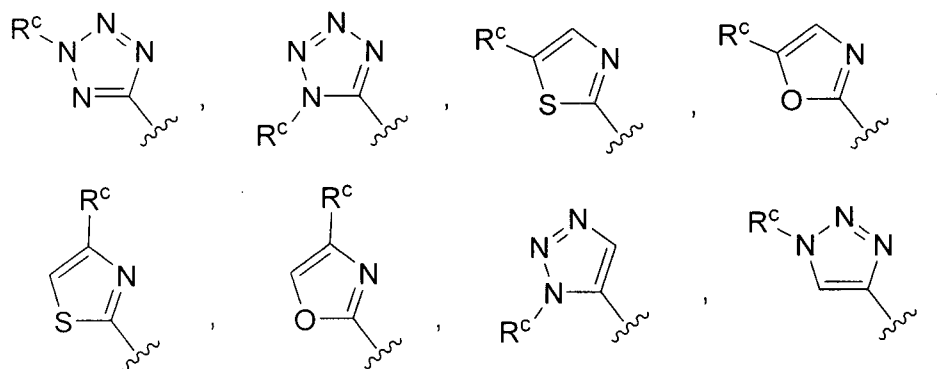
R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de flúor e hidroxilo;

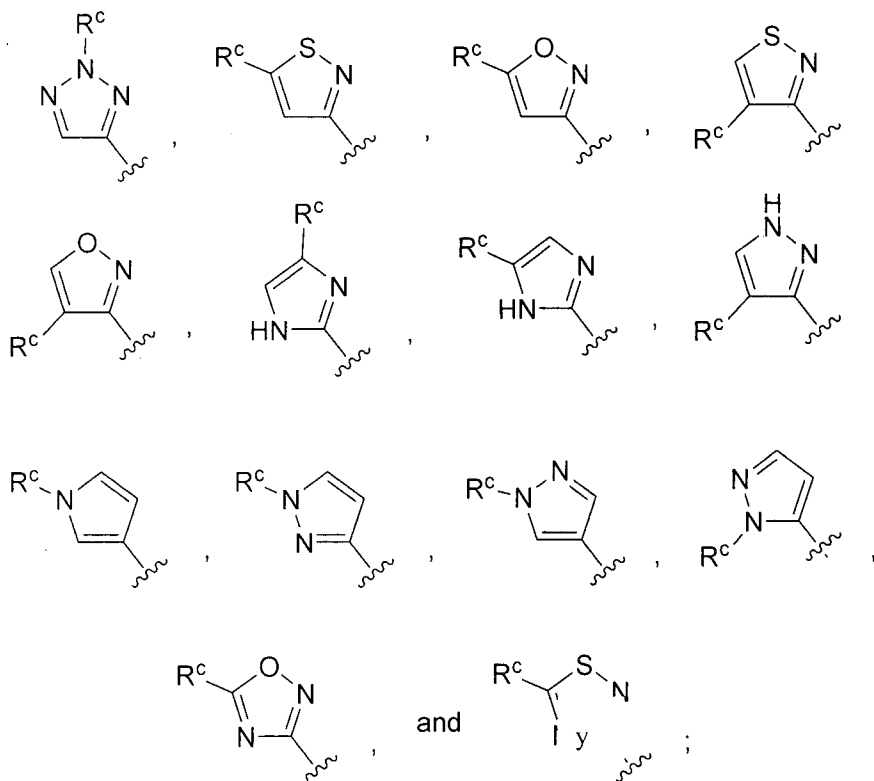
30 W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:

16



R¹ es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:





en el que R^c es $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mCO_2$ alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_pCO_2H$, o $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ; en el que cualquier átomo de carbono de los grupos metileno (CH_2) de $(CH_2)_m$ o $(CH_2)_p$ está opcionalmente sustituido con un hidroxilo, un amino o uno o dos átomos de flúor; y en el que dicho anillo heteroarilo R^1 está opcionalmente sustituido con un sustituyente que se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , y trifluorometilo; cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por:

- 10 hidrógeno,
- halógeno,
- hidroxilo,
- ciano,
- amino,
- 15 nitro,

alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor, alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor, alquiltio C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor, alquil C_{1-4} sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-4} carbonilo, y

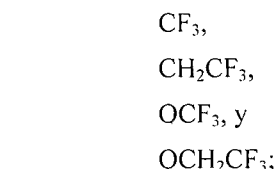
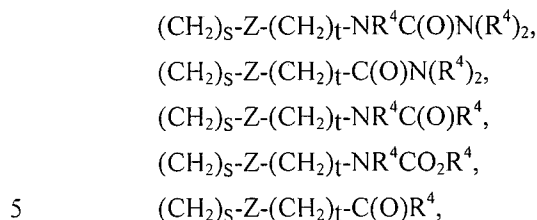
alquil C₁₋₄ carbonilo;

Ar es fenilo, naftilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes R³;

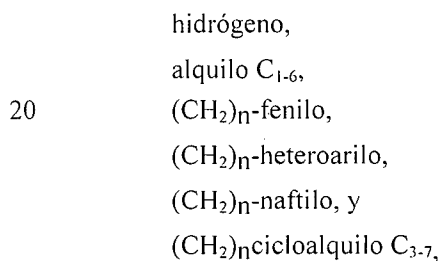
cada R³ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por:

- alquilo C₁₋₆,
- 5 alqueno C₂₋₆,
(CH₂)_n-fenilo,
(CH₂)_n-naftilo,
(CH₂)_n-heteroarilo,
(CH₂)_n-heterociclilo,
- 10 (CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₇,
halógeno,
nitro,
(CH₂)_nOR⁴,
(CH₂)_nN(R⁴)₂,
- 15 (CH₂)_nC≡N,
(CH₂)_nCO₂R⁴,
(CH₂)_nNR⁴SO₂R⁴,
(CH₂)_nSO₂N(R⁴)₂,
(CH₂)_nS(O)₀₋₂R⁴,
- 20 (CH₂)_nNR⁴C(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nC(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_nNR⁴C(O)R⁴,
(CH₂)_nNR⁴CO₂R⁴,
(CH₂)_nC(O)R⁴,
- 25 O(CH₂)_nC(O)N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-fenilo,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-naftilo,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-heteroarilo,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-heterociclilo,
- 30 (CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₇,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-OR⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-NR⁴SO₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-C≡N,
- 35 (CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-CO₂R⁴,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-SO₂N(R⁴)₂,
(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-S(O)₀₋₂R⁴,

99



- 10 en el que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, y alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor y en el que cualquier átomo de carbono de un metileno (CH_2) de R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de flúor, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} ; o dos
- 15 sustituyentes cuando están en el mismo grupo metileno (CH_2) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;
- cada R^4 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por



- 25 en el que alquilo, fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o dos grupos R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema anular cíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona a partir de O, S, NH, y Naquilo C_{1-4} ;

- 30 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C_{1-3} , en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de flúor e hidroxilo;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , flúor, o hidroxilo;
 cada R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

- cada m es independientemente un número entero de 0 a 4;
 35 cada p es independientemente un número entero de 1 a 3;
 cada n es independientemente un número entero de 0 a 2;
 cada s es independientemente un número entero de 1 a 3; y

100

cada t es independientemente un número entero de 1 a 3;

En una realización de los compuestos de la presente invención, m es 1 ó 2. En una clase de esta realización, m es 1.

En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, q y r son ambos 1, proporcionando un anillo piperidina de 6 miembros.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, q es 1 y r es 0, proporcionando un anillo pirrolidina de 5 miembros.

En una cuarta realización de los compuestos de la presente invención, q y r son ambos 0, proporcionando un anillo azetidina de 4 miembros.

En una quinta realización de los compuestos de la presente invención, X-Y es N-C(O). En una clase de esta realización, Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 tal como se define anteriormente.

En una sexta realización de los compuestos de la presente invención, X-Y es CH-O. En una clase de esta realización, Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 tal como se define anteriormente.

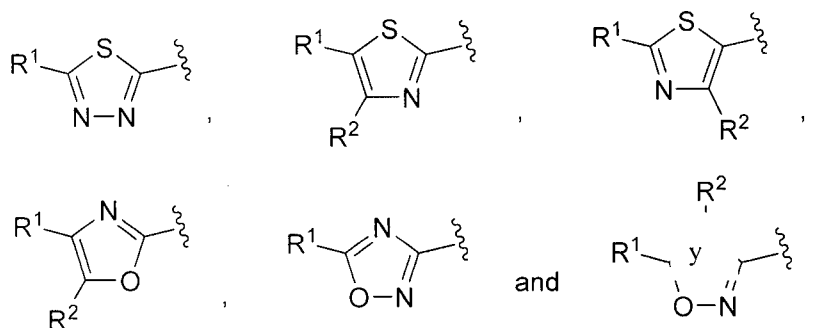
En una séptima realización de los compuestos de la presente invención, X-Y es CH-S(O)p. En una clase de esta realización, Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 tal como se define anteriormente.

En una octava realización de los compuestos de la presente invención, X-Y es N-CR^aR^b. En una clase de esta realización, Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 tal como se define anteriormente. Todavía en otra clase de esta realización, R^a y R^b son hidrógeno y Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 .

En una novena realización de los compuestos de la presente invención, X-Y es CR¹³-CR^aR^b. En una clase de esta realización, Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 tal como se define anteriormente. Todavía en otra clase de esta realización, R^a, R^b y R¹³ son hidrógeno y Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R^3 .

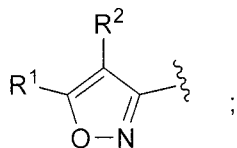
En una realización adicional de los compuestos de la presente invención, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² son cada uno hidrógeno.

Todavía en otra realización más, W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:



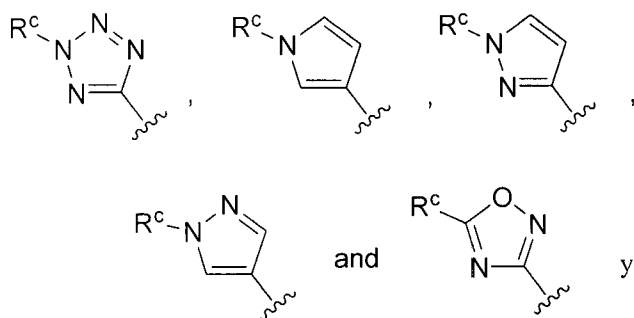
en el que R^1 y R^2 son tal como se definen anteriormente. En una clase de esta realización, R^2 es hidrógeno.

En otra clase de esta realización, W es

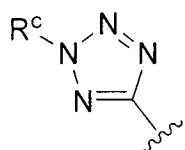


5 en el que R^1 y R^2 son tal como se definen anteriormente.

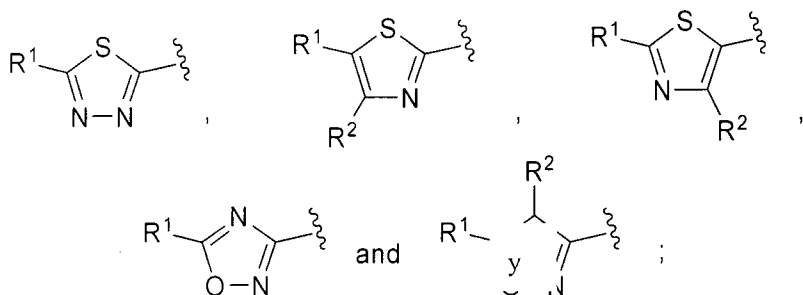
Todavía en otra realización más, R^1 es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por



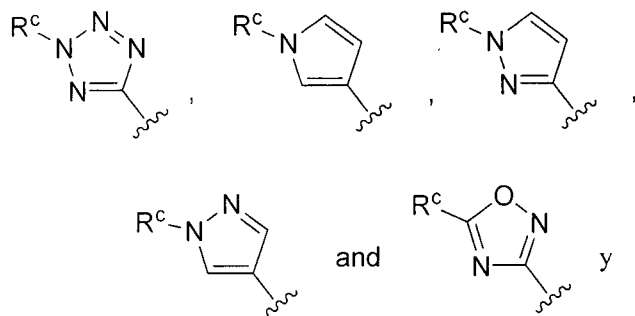
10 en el que R_c es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ alquilo C_{1-3} . En una clase de esta realización, R^1 es



En una realización todavía adicional de los compuestos de la presente invención, q y r son ambos 1; X-Y es CH-O; W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:



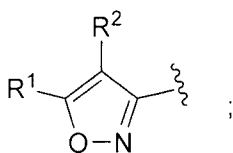
y R¹ es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:



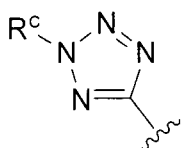
en el que R_c es -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂alquilo C₁₋₃.

En una clase de esta realización, $R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, y R^{12} son cada uno

En otra clase de esta realización, W es



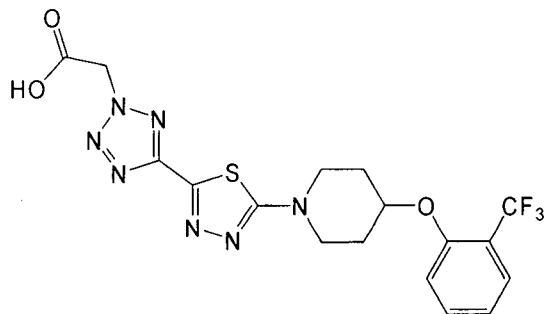
y R' es



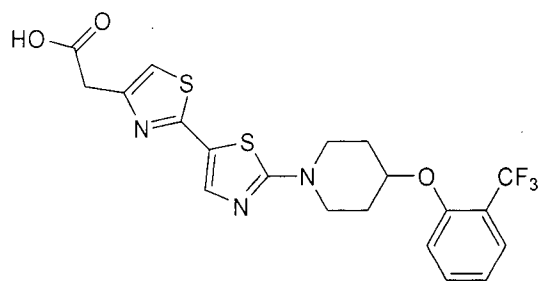
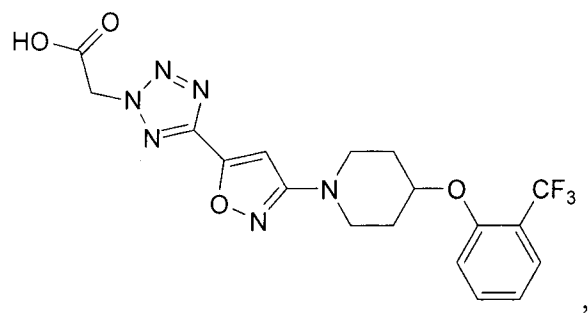
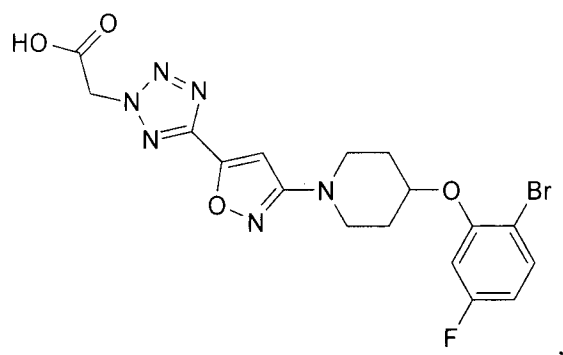
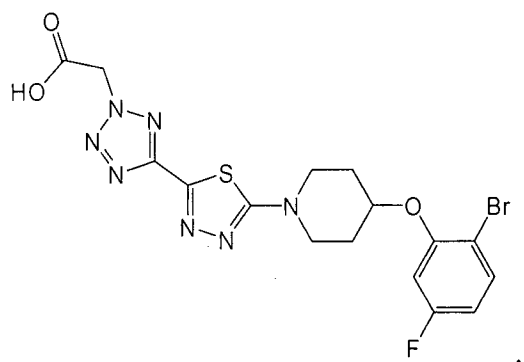
10 en el que Rc es -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂alquilo C₁₋₃.

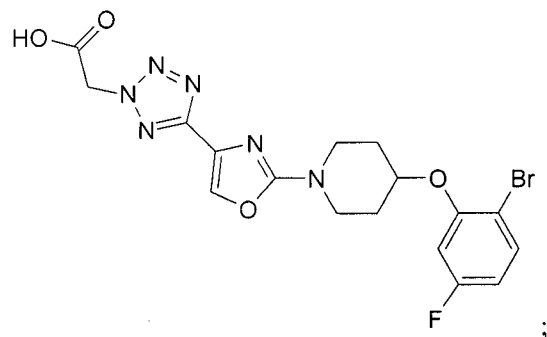
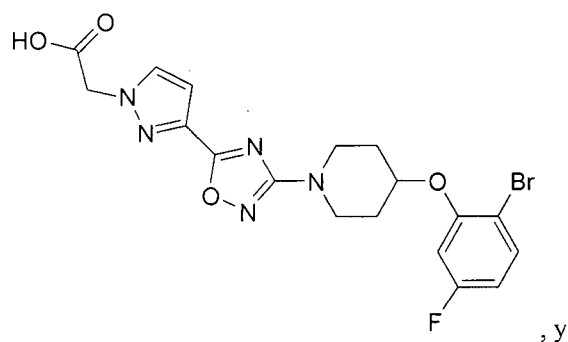
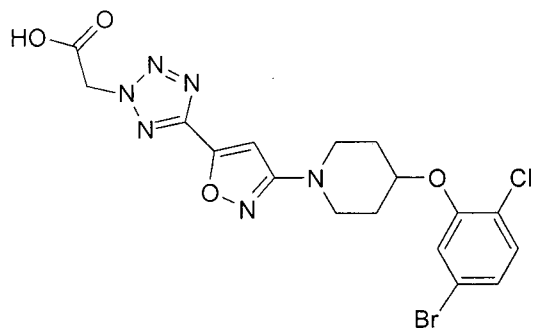
En una subclase de esta clase, R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son cada uno hidrógeno.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos de la presente invención que son de utilidad como inhibidores de SCD son los siguientes:



103





y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Tal como se usan en el presente documento son aplicables las siguientes definiciones.

"Alquilo" así como otros grupos que tienen el prefijo "alc" o "alqu", tales como alcoxi, alcanilo, alqueno, y alquino quiere decir cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas y sus combinaciones, a no ser que la cadena de carbono se defina de otro modo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 10 nonilo, y similares. Cuando lo permita el número de átomos de carbono, por ejemplo, de C₃-10, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquílicas. Cuando no se especifique ningún número de átomos de carbono, quiere decirse C₁₋₆.

15 "Cicloalquilo" es un subconjunto de alquilo y quiere decir un anillo carbocíclico saturado que tiene un número de átomos de carbono especificado. Ejemplos de cicloalquilo incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico a no ser que se indique lo contrario. Los grupos cicloalquilo son saturados a no ser que se defina de otro modo.

5 El término "alquenilo" querrá decir alquenos de cadena lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono que se especifica. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

10 El término "alquiltio" se refiere a sulfuros de alquilo de de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alquiltio C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

El término "alquilamino" se refiere a alquilaminas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alquilamino C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alquilsulfonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

20 El término "alquilsulfinilo" se refiere a sulfóxidos de alquilo de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alquilsulfinilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfinilo (MeSO-), etilsulfinilo, isopropilsulfinilo, etc.].

El término "alquiloxicarbonilo" se refiere a de ésteres de un derivado de ácido carboxílico de cadena lineal o ramificada de la presente invención del número de átomos de carbono que se especifica (por ejemplo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxycarbonilo (MeOCO-), etiloxycarbonilo, o butiloxycarbonilo].

"Arilo" quiere decir un anillo aromático monocíclico o policíclico que contiene átomos de carbono en el anillo. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 miembros. Los arilos preferidos son fenilo y naftilo. El arilo más preferido es fenilo.

30 "Heterociclilo" se refiere a anillos o sistemas de anillos no aromáticos saturado o insaturado que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona a partir de O, S y N, que incluye además las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO₂. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, 35 ditilano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, y 2-oxoazetidin-1-ilo, y similares.

"Heteroarilo" quiere decir un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo en el anillo que se selecciona a partir de O, S y N. Los heteroarilos así incluyen heteroarilos condensados a otros tipos de anillos, tales como arilos, cicloalquilo y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 5 pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo (en particular, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, 10 isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, y similares. Como grupos heterocíclico y heteroarilo, se incluyen los anillos y sistemas de anillos que contienen 3-15 átomos y que forma de 1-3 anillos.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente se prefiere cloro y flúor. El más preferido es flúor cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por 15 ejemplo CF_3O y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Los compuestos de la fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. La presente invención se pretende que incluya todas dichas formas isoméricas de los compuestos de la fórmula estructural I.

20 Los compuestos de la fórmula estructural I pueden separarse dando sus diastereoisómeros individuales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía por rayos X de productos cristalinos o de intermedios cristalinos que se derivan, 25 si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta.

De forma alternativa, puede obtenerse cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural general I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales iniciales o reactivos ópticamente puros de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse aislando los 30 enantiómeros individuales. La separación puede realizarse mediante procedimientos notorios en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro formando una mezcla diastereoisomérica, seguido de separación de los diastereoisómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base 35 enantioméricamente puro. Después los derivados diastereoisoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos

también puede separarse directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, procedimientos que son notorios en la técnica.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento contienen enlaces dobles olefinicos y, a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan isómeros

5 geométricos tanto E como Z.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros, que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañado de uno o más desplazamientos de enlaces dobles. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol.

10 Los tautómeros individuales así como sus mezclas están incluidos dentro de los compuestos de la presente invención.

Se entenderá que, tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a los compuestos de la fórmula estructural I también se pretende incluir las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores para los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables en otras manipulaciones

15 de síntesis.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que se preparan a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos comprendidos

20 dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato,

25 fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isociónato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina sal amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato. Además, cuando

30 los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero sin limitación, sales que se derivan de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables

35 incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina,

glucamina, glucosamina, histidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

5 También, en caso de que haya un grupo ácido carboxílico (-COOH) o alcohol en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse derivados de ésteres de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptables, tales como metilo, etilo, o pivaloiloximetilo, o derivados de acilo de los alcoholes, tales como acetilo, pivaloilo, benzoilo, y aminoacilo. Se incluyen aquellos grupos de ésteres y acilos que se conocen en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para usar como formulaciones de liberación mantenida o de profármacos.

10 Igualmente, en la presente invención están incluidos los solvatos, en particular los hidratos, de los compuestos de la fórmula estructural I.

Los presentes compuestos son de utilidad en un procedimiento de inhibición de la enzima esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) en un paciente tal como un mamífero que necesite dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Los compuestos
15 de la presente invención son por lo tanto de utilidad para controlar, prevenir y/o tratar afecciones y enfermedades mediadas por una actividad elevada o anormal de la enzima SCD.

Así, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a insulina en un paciente un paciente mamífero que necesite dicho
tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de
20 acuerdo con la fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes de tipo 2) en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz como antidiabético de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I.

25 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar obesidad en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar obesidad.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratar síndrome
30 metabólico y sus secuelas en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar síndrome metabólico y sus secuelas. Las secuelas del síndrome metabólico incluyen hipertensión, niveles de glucosa elevados en sangre, triglicéridos elevados y niveles bajos de colesterol HDL.

35 Un quinto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratar un trastorno de lípidos que se selecciona a partir del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL elevado en un paciente mamífero que

necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicho trastorno de lípidos.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratar aterosclerosis en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad eficaz para tratar aterosclerosis.

Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratar cáncer en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad eficaz para tratar cáncer.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de tratar una afección que se selecciona del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de los lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad de hígado graso, (21) síndrome de ovario poliquístico, (22) respiración alterada durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha afección.

Todavía un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de retrasar el inicio de una afección que se selecciona del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de los lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad de hígado graso, (21) síndrome de ovario poliquístico, (22) respiración alterada durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para retrasar el inicio de dicha afección.

Todavía un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de reducir el riesgo de desarrollar una afección que se selecciona del grupo constituido por (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de los lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles elevados de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18)

nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad de hígado graso, (21) síndrome de ovario poliquístico, (22) respiración alterada durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha afección.

Además de los primates, tales como los seres humanos, puede tratarse a una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse especies de mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otros bóvidos, óvidos, equinos, caninos, felinos, roedores tales como ratones. Sin embargo, el procedimiento también puede practicarse en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad enzimática de estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De forma más particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula estructural I en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección que se selecciona del grupo constituido por hiperglucemia, diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, obesidad, y un trastorno de lípidos en un mamífero, en el que el trastorno de lípidos se selecciona del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, y LDL elevado.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos generalmente es un mamífero, preferiblemente un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea inhibir la actividad enzimática de la estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir la cantidad del compuesto de que se trate que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes que se especifican, en las cantidades que se especifican, así como cualquier producto producido directa o indirectamente por la combinación de los ingredientes que se especifican en las cantidades que se especifican. Dicho término referido a una composición farmacéutica, se pretende que englobe un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s) y el/los ingrediente(s) inerte(s) que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser

M

compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de los mismos.

Los términos "administración de" y/o "administrar" un compuesto debería entenderse que significa proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a la persona que necesite tratamiento.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad enzimática de estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) puede demostrarse mediante los siguientes ensayos microsómicos y con células completas:

I. Ensayo en microsomas hepáticos de rata con SCD inducida:

La actividad de los compuestos de la fórmula I contra la enzima SCD se determina siguiendo la conversión de estearoil-CoA radiomarcado a oleoil-CoA usando microsomas hepáticos de rata con SCD1 inducida y un procedimiento publicado anteriormente con algunas modificaciones (Joshi, y cols., J. Lipid Res., 18: 32-36 (1977)). Tras alimentar a ratas wistar con una dieta rica en carbohidratos sin grasa (LabDiet n.º 5803, Purina) durante 3 días, los hígados con SCD inducida se homogeneizaron (1:10 p/v) en sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM, DTT 5 mM y Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). Tras centrifugar durante 20 minutos (18.000 x g/4 °C) para eliminar el tejido y los desechos celulares, se preparó el microsoma centrifugando a 100.000 x g (60 minutos) suspendiendo el sedimento resultante con fosfato sódico 100 mM, glicerol al 20% y DTT 2 mM. El compuesto de prueba en 2 µl de DMSO se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente con 180 µl del microsoma (habitualmente a aproximadamente 100 µg/ml, en tampón de Tris-HCl (100 mM, a pH 7,5), ATP (5 mM), coenzima A (0,1 mM), Triton X-100 (0,5 mM) y NADH (2 mM)). La reacción se inició añadiendo 20 µl de [³H]-estearoil-CoA (concentración final de 2 µM con concentración de radioactividad a 1 µCi/ml), y se terminó mediante la adición de 150 µl de hidróxido sódico 1 N. Después de 60 minutos a temperatura ambiente para hidrolizar oleoil-CoA y estearoil-CoA, la solución se acidificó mediante la adición de 150 µl de ácido fosfórico al 15% (v/v) en etanol suplementado con 0,5 mg/ml de ácido esteárico y 0,5 mg/ml de ácido oleico. Después se cuantificaron el ácido [³H]-oleico y el ácido [³H]-esteárico en una HPLC equipada con una columna de fase inversa C-18 y un escintilómetro Packard Flow Scintillation Analyzer. De forma alternativa, la mezcla de reacción (80 µl) se mezcló con una suspensión acuosa de cloruro cálcico/carbono (100 µl de 15% (p/v) de carbono más 20 µl de CaCl₂ 2 N). La mezcla resultante se centrifugó para precipitar las especies de ácidos grasos radioactivas proporcionando un sedimento estable. El agua tritiada de la desaturación catalizada por SCD de 9,10-[³H]-estearoil-CoA se cuantificó contando 50 µl del sobrenadante en un escintilómetro.

II. Ensayos con células completas de SCD (delta-9), delta-5 y delta-6 desaturasa:

Se cultivaron células HepG2 humanas en placas de 24 pocillos en medio MEM (Gibco n.º de catálogo 11095-072) suplementado con suero bovino fetal inactivado térmicamente al 10% a 37 °C con CO₂ al 5% en una incubadora humidificada. El compuesto de prueba se disolvió en el medio, se

112

incubó con las células que no habían llegado al estado de confluencia durante 15 minutos a 37 °C. Se añadió ácido [1-¹⁴C]-esteárico a cada pocillo a una concentración final de 0,05 µCi/ml para detectar la formación de ácido [14C]-oleico catalizada por SCD. Se usaron 0,05 µCi/ml de ácido [1-¹⁴C]-eicosatrienóico o de ácido [1-14C]-linolénico más 2-amino-N-(3-clorofenil)benzamida (un inhibidor de delta-5 desaturasa) 10 µM para clasificar las actividades de delta-5 y delta-6 desaturasas, respectivamente. Después de 4 horas de incubación a 37 °C, el medio de cultivo se eliminó y las células marcadas se lavaron con PBS (3 x 1 ml) a temperatura ambiente. Los lípidos celulares marcados se hidrolizaron en atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 1 hora usando 400 µl de hidróxido sódico 2 N más 50 µl de L-α-fosfatidilcolina (2 mg/ml en isopropanol, Sigma n.º P-3556). Después de acidificar con ácido fosfórico (60 µl), las especies radioactivas se extrajeron con 300 µl de acetonitrilo y se cuantificaron con una HPLC equipada con una columna de fase inversa C-18 y un escintilómetro Packard Flow Scintillation Analyzer. Los niveles de ácido [¹⁴C]-oleico comparados con los de ácido [14C]-esteárico, de ácido [¹⁴C]-araquidónico comparado con los de ácido [14C]-eicosatrienóico, y de ácido [¹⁴C]-eicosatetraenóico (8,11,14,17) comparado con los de ácido [14C]-linolénico se usaron como los índices correspondientes de la actividad de SCD, delta-5 y delta-6 desaturasa, respectivamente. Los inhibidores de SCD de la fórmula I, en particular los inhibidores de los Ejemplos 1 a 20, muestran una constante de inhibición CI₅₀ inferior a 1 µM y más habitualmente inferior a 0,1 µM. De forma general, la proporción entre las CI₅₀ de delta-5 o delta-6 desaturasas y de SCD para un compuesto de la fórmula I, en particular para los Ejemplos 1 a 20 es al menos aproximadamente diez o más, y preferiblemente aproximadamente cien o más.

Eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención:

La eficacia *in vivo* de los compuestos de la fórmula I se determinó monitorizando la conversión de ácido [1-¹⁴C]-esteárico en ácido [1-14C]oleico en animales tal como se ejemplifica más adelante. Se administró a los ratones un compuesto de la fórmula I y una hora después se les administró el indicador radioactivo, ácido [1-¹⁴C]-esteárico a 20 µCi/kg por vía IV. A las 3 horas de la administración del compuesto, se extrajo el hígado y después se hidrolizó en hidróxido sódico 10 N durante 24 h a 80 °C, para obtener el conjunto completo de ácidos grasos hepáticos. Después de la acidificación con ácido fosfórico del extracto, se cuantificó la cantidad de ácido [1-¹⁴C]-esteárico y de ácido [1-14C]-oleico con una HPLC equipada con una columna de fase inversa C-18 y un escintilómetro Packard Flow Scintillation Analyzer.

Los presentes compuestos son de utilidad además en un procedimiento para la prevención o tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente combinados con otros agentes.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse combinados con otro u otros fármacos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que puedan ser útiles los compuestos de la fórmula I o los otros fármacos, cuando la combinación de los

113

fármacos sea más segura o más eficaz que ninguno de los dos fármacos por separado. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) pueden administrarse por la vía y en la cantidad en las que se usen habitualmente, de forma concomitante o secuencial con un compuesto de la fórmula I. Cuando se usa un compuesto de la fórmula I de forma concomitante con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma monodosis que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la fórmula I. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la fórmula I y otro u otros fármacos se administran con pautas superpuestas. También se contempla que cuando se usan combinados con otro u otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa por separado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen otro u otros principios activos, además de un compuesto de la fórmula I.

Ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse combinados con un compuesto de la fórmula I, y bien administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitación:

- (a) inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4);
- (b) sensibilizadores a la insulina que incluyen (i) agonistas de $PPAR\gamma$, tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, y similares) y otros ligandos de $PPAR$, que incluyen agonistas duales de $PPAR\alpha/\gamma$, tales como KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, agonistas de $PPAR\alpha$, tales como derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), y moduladores selectivos de $PPAR\gamma$ ($SPPAR\gamma M$), tales como los que se describen en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963; (ii) biguanidas, tales como metformina clorhidrato y (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (c) insulina o miméticos de insulina, que incluyen insulina de actividad rápida, insulina ordinaria, insulina de actividad prolongada, formas de insulina en complejos y similares, administrados por cualquier vía convencional, tales como inyección subcutánea, intradérmica o intramuscular, oral, transdérmica, intranasal, intrapulmonar, y similares;
- (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y meglitinidas, tales como nateglinida y repaglinida;
- (e) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol);
- (f) antagonistas de los receptores de glucagón, tales como los que se describen en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;
- (g) GLP-1, análogos o miméticos de GLP-1 y agonistas de los receptores GLP-1, tales como exendina-4 (exenatida), liraglutida (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, y los que se describen en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887;
- (h) miméticos de GIP y GIP, tales como los que se describen en el documento WO 00/58360, y agonistas de los receptores de GIP;

114

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas de los receptores PACAP tales como los que se describen en el documento WO 01/23420;

(j) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol de nicotinilo, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como naveglitazar y muraglitazar, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como beta-sitoesterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de CETP, tales como torcetrapib, JTT-705 y los compuestos que se describen en los documentos WO₂005/100298, WO₂006/014357, y WO₂006/014413 y (viii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR δ , tales como los que se describen en el documento WO 97/28149;

(l) compuestos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, agonistas inversos de los receptores CB1, agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos, agonistas de los receptores de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas de los receptores de bombesina (tales como agonistas del subtipo 3 de receptor de bombesina) y antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH);

(m) inhibidores del transporte de los ácidos biliares al íleo;

(n) agentes que se usan para afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);

(o) agentes antihipertensores, tales como diuréticos, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida y similares; fármacos bloqueantes beta adrenérgicos, tales como propranolol, metoprolol y similares; inhibidores de ACE (tales como enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, y tandolapril); bloqueantes de los receptores A-II (tales como losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, y eprosartán) y bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipina, diltiazem y verapamilo;

(p) activadores de glucocinasa (GKA), tales como los que se describen en los documentos WO 03/015774; WO 04/076420; y WO 04/081001;

(q) inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, tales como los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.730.690; los documentos WO 03/104207; y WO 04/058741;

(r) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como los que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476;

(s) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 y/o -2;

(t) activadores de AMPK; y

MS

(u) agonistas de GPR-119.

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.699.871; los documentos WO 02/076450 (3 de octubre de 2002); WO 03/004498 (16 de enero de 2003); WO 03/004496 (16 de enero de 2003); EP 1 258 476 (20 de noviembre de 2002); WO 02/083128 (24 de octubre de 2002); WO 02/062764 (15 de agosto de 2002); WO 03/000250 (3 de enero de 2003); WO 03/002530 (9 de enero de 2003); WO 03/002531 (9 de enero de 2003); WO 03/002553 (9 de enero de 2003); WO 03/002593 (9 de enero de 2003); WO 03/000180 (3 de enero de 2003); WO 03/082817 (9 de octubre de 2003); WO 03/000181 (3 de enero de 2003); WO 04/007468 (22 de enero de 2004); WO 04/032836 (24 de abril de 2004); WO 04/037169 (6 de mayo de 2004); y WO 04/043940 (27 de mayo de 2004). Los compuestos inhibidores específicos de DPP-IV incluyen sitagliptina (MK-0431); vildagliptina (LAF 237); denagliptina; P93/01; saxagliptina (BMS 477118); RO0730699; MP513; alogliptina (SYR-322); ABT-279; PHX1149; GRC-8200; TS021; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de la fórmula estructural I incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y₁ o Y₅, antagonistas o agonistas inversos de los receptores de cannabinoides CB1, agonistas de los receptores de melanocortina, en particular, agonistas de los receptores de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas de los receptores de bombesina y antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para revisar los compuestos anti-obesidad que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula estructural I, véase S. Chaki y cols., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); y J.A. Fernandez-Lopez, y cols., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62: 915-944 (2002).

Los antagonistas de neuropéptido Y₅ que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.335.345 (1 de enero de 2002) y el documento WO 01/14376 (1 de marzo de 2001); y compuestos específicos que se identifican como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-71683A.

Los antagonistas o agonistas inversos de los receptores cannabinoides CB1 que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula I incluyen los que se describen en la Publicación PCT WO 03/007887; la patente de Estados Unidos n.º 5.624.941, tal como rimonabant; la patente de Estados Unidos n.º 6.972.295, tal como taranabant; la publicación PCT WO 02/076949, tal como SLV-319; la patente de Estados Unidos n.º 6.028.084; Publicación PCT WO 98/41519; Publicación PCT WO 00/10968; Publicación PCT WO 99/02499; la patente de Estados Unidos n.º 5.532.237; la patente de Estados Unidos n.º 5.292.736; Publicación PCT WO 03/086288; Publicación PCT WO 03/087037; Publicación PCT WO 04/048317; Publicación PCT WO 03/007887; Publicación PCT WO 03/063781; Publicación PCT WO 03/075660; Publicación PCT WO 03/077847; Publicación PCT WO 03/082190;

116

Publicación PCT WO 03/082191; Publicación PCT WO 03/087037; Publicación PCT WO 03/086288; Publicación PCT WO 04/012671; Publicación PCT WO 04/029204; Publicación PCT WO 04/040040; Publicación PCT WO 01/64632; Publicación PCT WO 01/64633; y Publicación PCT WO 01/64634.

Los agonistas del receptor de melanocortina-4 (MC4R) de utilidad en la presente

5 invención incluyen, pero sin limitación, los que se describen en los documentos US 6.294.534, US 6.350.760, 6.376.509, 6.410.548, 6.458.790, US 6.472.398, US 5837521, US 6699873 que se incorporan por la presente por referencia en su totalidad; en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º. US 2002/0004512, US2002/0019523, US2002/0137664, US2003/0236262, US2003/0225060, US2003/0092732, US2003/109556, US 2002/0177151, US 2002/187932, US

10 2003/0113263, que se incorporan por la presente por referencia en su totalidad; y en los documentos WO 99/64002, WO 00/74679, WO 02/15909, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, WO 2004/024720, WO 2004/089307, WO 2004/078716, WO 2004/078717, WO 2004/037797, WO 01/58891, WO 02/070511, WO 02/079146, WO 03/009847, WO 03/057671, WO 03/068738, WO 03/092690, WO 02/059095, WO 02/059107, WO

15 02/059108, WO 02/059117, WO 02/085925, WO 03/004480, WO 03/009850, WO 03/013571, WO 03/031410, WO 03/053927, WO 03/061660, WO 03/066597, WO 03/094918, WO 03/099818, WO 04/037797, WO 04/048345, WO 02/018327, WO 02/080896, WO 02/081443, WO 03/066587, WO 03/066597, WO 03/099818, WO 02/062766, WO 03/000663, WO 03/000666, WO 03/003977, WO 03/040107, WO 03/040117, WO 03/040118, WO 03/013509, WO 03/057671, WO 02/079753, WO

20 02/092566, WO 03/093234, WO 03/095474, y WO 03/104761.

Un aspecto particular de la politerapia se refiere a un procedimiento de tratar una afección que se selecciona del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz

25 de un compuesto de la fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De forma más particular, este aspecto de politerapia se refiere a un procedimiento de tratar una afección que se selecciona del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es

30 una estatina que se selecciona del grupo constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento para reducir el riesgo de desarrollar una afección que se selecciona del grupo constituido por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las

35 secuelas de dichas afecciones que comprende administrar a un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

117

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

5 De forma más particular, se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina que se selecciona del grupo constituido por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina.

10 En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y que comprende además administrar un inhibidor de la absorción del colesterol.

De forma más particular, se describe un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

15 En otro aspecto de la invención, se describe una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de la fórmula estructural I;

(2) uno o más compuestos que se seleccionan del grupo constituido por:

20 (a) inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4);

(b) sensibilizadores a la insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, que incluyen agonistas duales de PPAR α/γ , tales como KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, agonistas de PPAR α , tales como derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), y moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M), tales como los que se describen en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963; (ii) biguanidas, tales como metformina clorhidrato y (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);

25 (c) insulina o miméticos de insulina, que incluyen insulina de actividad rápida, insulina ordinaria, insulina de actividad prolongada, formas de insulina en complejos y similares, administrados por cualquier vía convencional, tales como inyección subcutánea, intradérmica o intramuscular, oral, transdérmica, intranasal, intrapulmonar, y similares;

30 (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y meglitinidas, tales como nateglinida y repaglinida;

35 (e) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol);

(f) antagonistas de los receptores de glucagón, tales como los que se describen en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;

118

(g) GLP-1, análogos o miméticos de GLP-1 y agonistas de los receptores GLP-1, tales como exendina-4 (exenatida), liraglutida (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, y los que se describen en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887;

5 (h) miméticos de GIP y GIP, tales como los que se describen en el documento WO 00/58360, y agonistas de los receptores de GIP;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas de los receptores PACAP tales como los que se describen en el documento WO 01/23420;

(j) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y
10 rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol de nicotinilo, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como naveglitazar y muraglitazar, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de
15 CETP, tales como torcetrapib, JTT-705 y los compuestos que se describen en los documentos WO₂005/100298, WO₂006/014357, y WO₂006/014413 y (viii) antioxidantes fenólicos, tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR δ , tales como los que se describen en el documento WO 97/28149;

(l) compuestos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina,
20 sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, agonistas inversos de los receptores CB1, agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos, agonistas de los receptores de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas de los receptores de bombesina (tales como agonistas del subtipo 3 de receptor de bombesina) y antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH);

25 (m) inhibidores del transporte de los ácidos biliares al íleo;

(n) agentes que se usan para afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);

(o) agentes antihipertensores, tales como diuréticos, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida y similares; fármacos bloqueantes beta adrenérgicos, tales como propranolol, metoprolol y similares; inhibidores de ACE (tales como enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, y tandolapril);
30 bloqueantes de los receptores A-II (tales como losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, y eprosartán) y bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipina, diltiazem y verapamilo;

(p) activadores de glucocinasa (GKA), tales como los que se describen en los
35 documentos WO 03/015774; WO 04/076420; y WO 04/081001;

119

(q) inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, tales como los que se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.730.690; los documentos WO 03/104207; y WO 04/058741;

5 (r) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como los que se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476;

(s) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 y/o -2;

(t) activadores de AMPK; y

(u) agonistas de GPR-119; y

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Cuando se usa un compuesto de la presente invención de forma concomitante con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen otro u otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

15 La relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. De forma general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combine un compuesto de la presente invención con otro agente, la proporción en peso entre el compuesto de la presente invención y el otro agente de forma general variará desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de
20 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos de forma general también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse de forma separada o conjunta. Además, la administración de un elemento
25 puede ser anterior, concurrente, o posterior a la administración del/de los otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante spray para inhalación, por vía de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y pueden formularse solos o conjuntamente en formulaciones
30 monodosis adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos para cada vía de administración. Además del tratamiento de los animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovino, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta
35 invención pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general,

las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente fraccionado o ambos, y después, si fuera necesario, dando al producto la forma de la formulación que se desee. En la composición farmacéutica, el presente compuesto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o la condición de las enfermedades. Tal como se usa en el presente documento el término "composición" se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes que se especifican, en las cantidades que se especifican, así como cualquier producto producido directa o indirectamente por la combinación de los ingredientes que se especifican en las cantidades que se especifican.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones cuyo fin es el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes por ejemplo pueden ser diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas que se describen en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 formando comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con

21

ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato etílico o n-propílico, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones acuosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se describen anteriormente y agentes aromatizantes proporcionando una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión conocidos que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una

solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse está el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean aceites fijos estériles convencionalmente en forma de medio disolvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (En esta solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y gárgaras.)

La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos tal y como se indica en el presente documento que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

En el tratamiento o prevención de las afecciones que requieren la inhibición de la actividad enzimática de estearoil-CoA delta-9 desaturasa un nivel de dosis apropiado, de forma general, será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en una dosis única o en dosis múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosis será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosis adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del principio activo, de forma particular 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse con una posología de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

En el tratamiento de diabetes mellitus y/o hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de la presente invención, de forma general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados en una única toma dosis o en dosis fraccionadas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación mantenida. Para los mamíferos más grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente

1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será de forma general de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Esta pauta de administración puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

- 5 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que se someta a terapia.

10

Listado de abreviaturas

	Alk	=	alquilo
	IQPA	=	ionización química a presión atmosférica
	Ar	=	arilo
15	Boc	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	br	=	ancho
	<i>t</i> -BuONO	=	<i>t</i> -butil nitrito
	d	=	doblete
	DBU	=	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
20	DDQ	=	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DIBAL-H	=	hidruro de diisobutilaluminio
	DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
	IES	=	ionización por electrospray
25	EMES	=	espectroscopia de masas mediante ionización por electrospray
	EtOAc	=	acetato de etilo
	HATU	=	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HPLC	=	cromatografía de líquidos de alta resolución
30	m	=	multiplete
	min	=	minutos
	MeOH	=	alcohol metílico
	EM	=	espectroscopia de masas
	NaHMDS	=	bis(trimetilsilil)amida sódica
35	NMP	=	1-metil-2-pirrolidinona
	RMN	=	espectroscopia por resonancia magnética nuclear
	PG	=	grupo protector

ta o TA	=	temperatura ambiente
s	=	singlete
t	=	triplete
TFAA	=	anhídrido trifluoroacético
5 Tf ₂ O	=	anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	=	tetrahidrofurano
TLC	=	cromatografía en capa fina
TsOH	=	ácido tolueno-4-sulfónico

10 Preparación de compuestos de la invención:

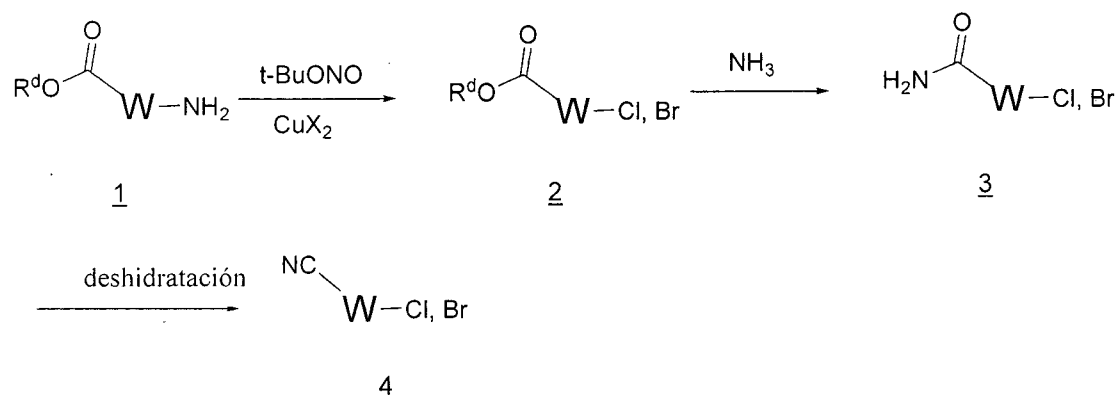
Los compuestos de la fórmula estructural I pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican además mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos que se ilustran en los ejemplos no deben interpretarse, sin embargo, como que forman el único género que se considera la invención. Los

15 Ejemplos ilustran detalles adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica fácilmente comprenderán que pueden usarse variaciones de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para obtener estos compuestos. Todas las temperaturas son en grados Celsius a no ser que se indique lo contrario. Los espectros de masas (EM) se midieron mediante espectroscopia de masas mediante ionización por electrospray (EMIES).

20

Procedimiento A:

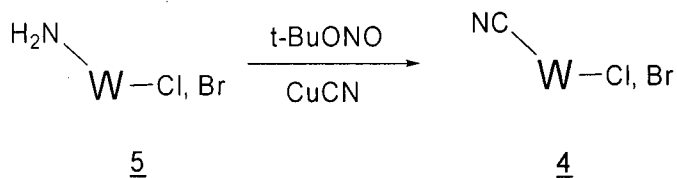
Una heteroarilamina 1 sustituida de forma apropiada se hace reaccionar con nitrito t-butilico y haluro de cobre (II) anhidro en un disolvente tal como acetonitrilo proporcionando el haluro 2. El tratamiento de 2 con hidróxido de amonio concentrado en un disolvente tal como THF proporciona la amida 3. La deshidratación con TFAA o Tf₂O en un disolvente tal como CH₂Cl₂ proporciona el nitrilo intermedio 4.



Procedimiento B:

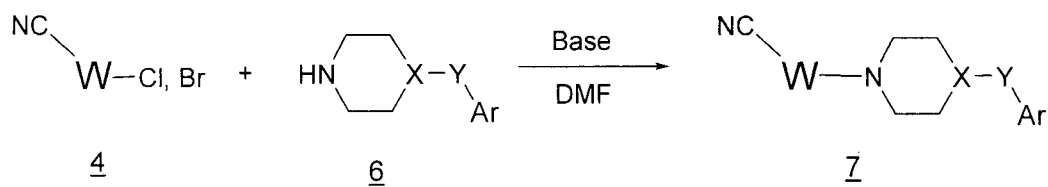


Una halo-heteroarilamina 5 sustituida apropiadamente se hace reaccionar con nitrito t-butílico y cianuro cuproso anhidro en un disolvente tal como acetonitrilo proporcionando el nitrilo intermedio 4.



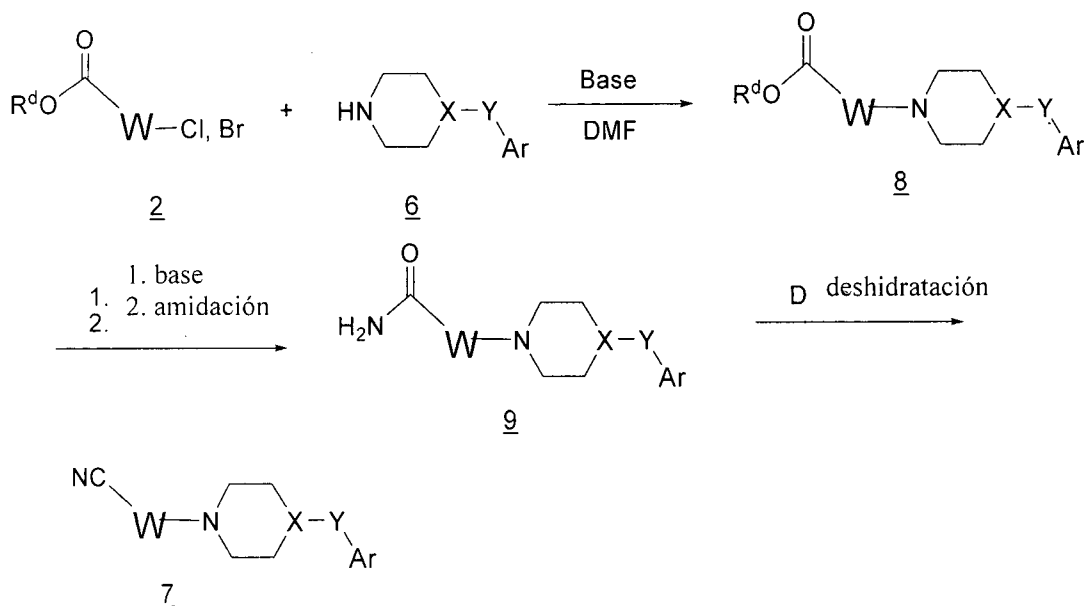
5 Procedimiento C:

El nitrilo intermedio 4 se hace reaccionar con una amina cíclica 6 sustituida de forma apropiada en presencia de una base tal como DBU o un carbonato de metal alcalino (K, Na, Cs) en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, y DMF a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. La preparación mediante extracción y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionan el producto acoplado 7

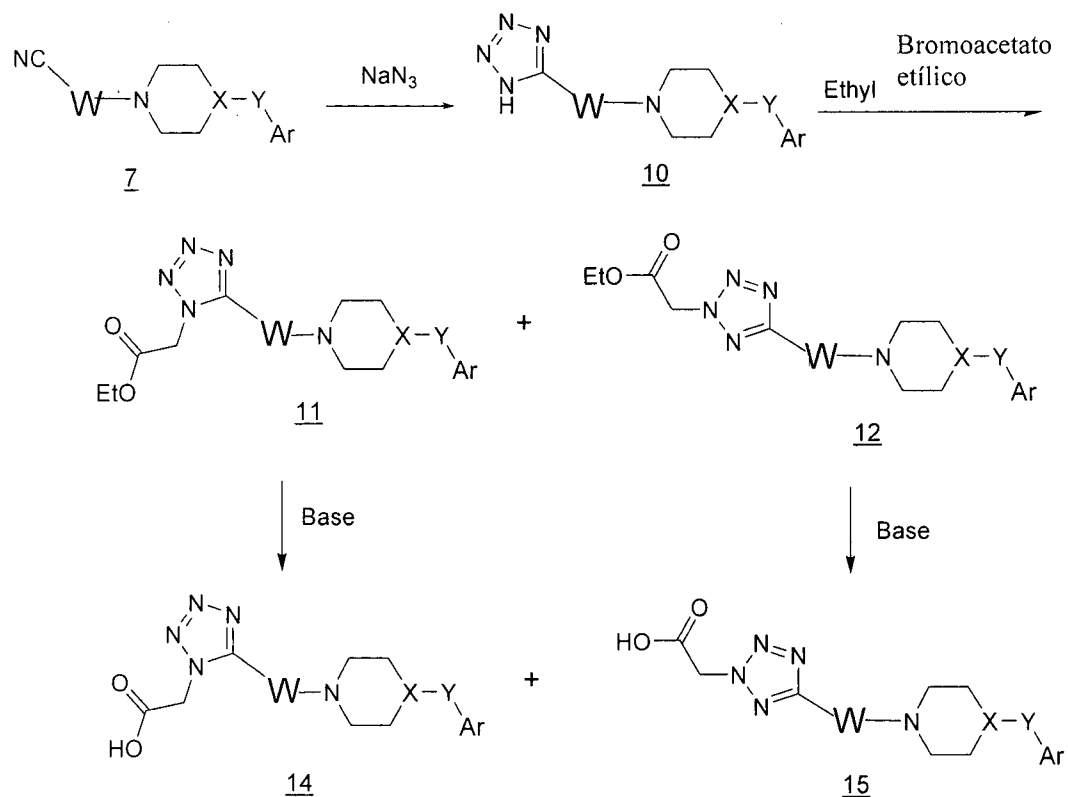


Procedimiento D:

El éster intermedio 2 se hace reaccionar con una amina cíclica 6 sustituida de forma apropiada en presencia de una base tal como DBU o un carbonato de metal alcalino (K, Na, Cs) en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, y DMF a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. La preparación mediante extracción y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionan el producto acoplado 8. El grupo éster de 8 se hidroliza con una base alcalina tal como NaOH en un disolvente tal como THF acuoso con un disolvente alcohólico tal como MeOH de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporcionando un intermedio de ácido carboxílico. El ácido carboxílico después se convierte en la amida 9 mediante el cloruro de ácido correspondiente con NH₃ en un disolvente tal como THF o en una reacción de amidación directa tal como describe McMurray [Tetrahedron Lett., 2501 (1999)] con NH₄Cl en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HATU y una base tal como *N,N*-diisopropilamina en un disolvente tal como DMF. La deshidratación de la amida 9 con TFAA o Tf₂O en un disolvente tal como CH₂Cl₂ proporciona el nitrilo 7.

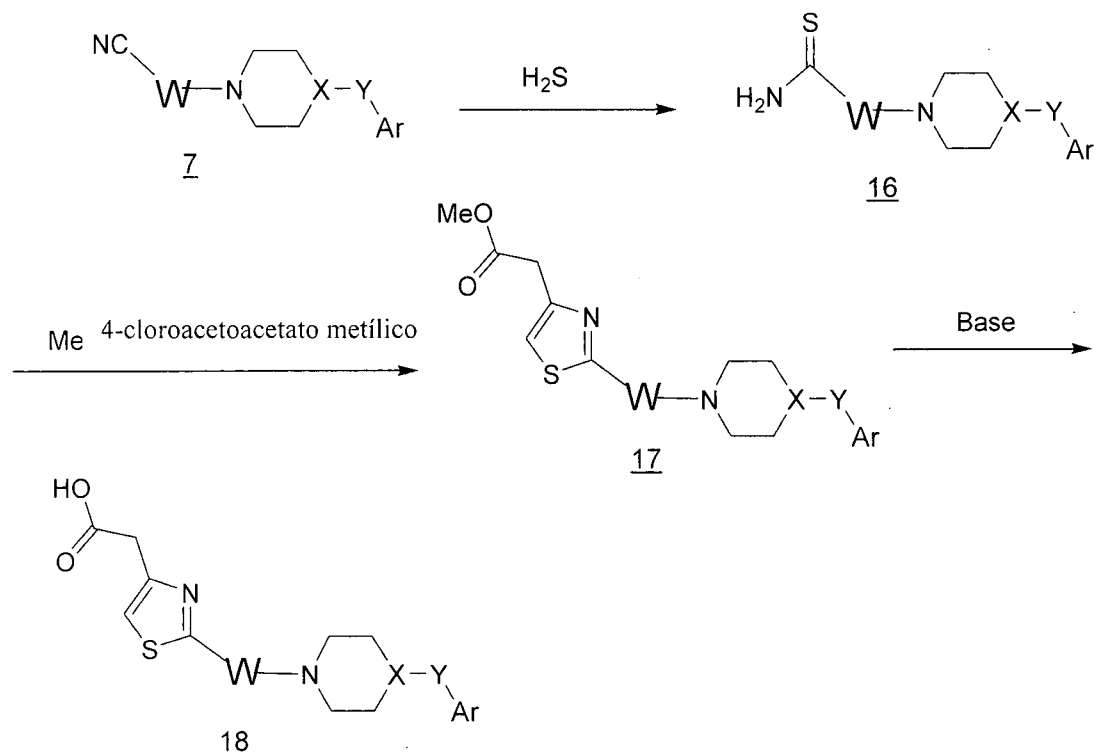
Procedimiento E:

El nitrilo intermedio 7 preparado de acuerdo con el procedimiento C o D se hace reaccionar con NaN_3 en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como clorhidrato de piridina en un disolvente tal como NMP, o con NaN_3 en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como $ZnBr_2$ en un disolvente tal como 2-propanol y agua proporcionando el tetrazol intermedio 10. La alquilación con un éster de halo tal como bromoacetato de etilo en presencia de una base tal como CS_2CO_3 o KO_tBu en un disolvente tal como DMF habitualmente proporciona una mezcla de 11 y 12, que puede separarse mediante cromatografía ultrarrápida en columna. La hidrólisis de los grupos éster de 11 y 12 con una base alcalina, tal como hidróxido sódico, en un disolvente, tal como THF, con un disolvente alcohólico, tal como MeOH a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporciona los ácidos carboxílicos 14 y 15. Las estructuras de 14 y 15 pueden confirmarse además mediante cristalografía de rayos X o mediante experimentos de RMN por correlación de enlaces múltiples heteronucleares (^{15}N gHMBC).



Procedimiento F:

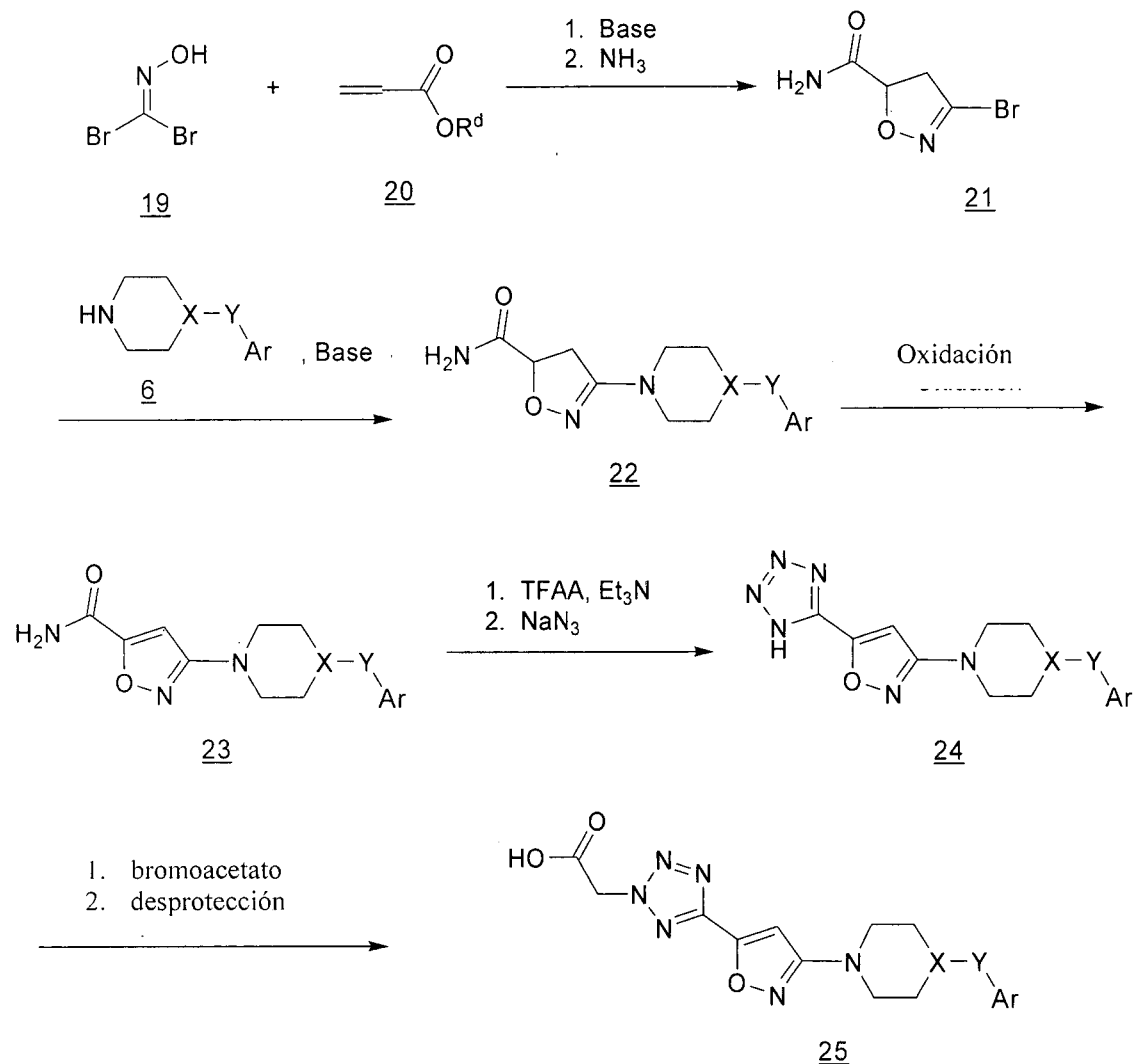
- El nitrilo intermedio 7 preparado de acuerdo con el procedimiento C o D se hace reaccionar con sulfuro de hidrógeno en presencia de una base tal como trietilamina o etóxido sódico alcalino en un disolvente tal como 1,4-dioxano o etanol proporcionando la tioamida 16. La tioamida intermedia 16 posteriormente se hace reaccionar con un alfa-haloceto éster tal como 4-cloroacetoacetato metílico proporcionando el éster intermedio 17. La hidrólisis del grupo éster con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente tal como THF con un disolvente alcohólico tal como MeOH a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporciona el ácido carboxílico 18.



Procedimiento G:

Cuando W representa un resto isoxazol, una mezcla de la oxima 19 y un éster de acrilato 20 se hace reaccionar en presencia de una base, tal como bicarbonato potásico o sódico, en un sistema de disolventes tal como EtOAc, THF, EtOAc- H_2O proporcionando un intermedio, que se trata con amoníaco en un disolvente alcohólico o en hidróxido de amonio concentrado en un disolvente tal como THF proporcionando la bromoisoxazolinamida 21. La oxidación de 21 con yodo, en presencia de una base tal como acetato sódico, DDQ, o MnO_2 en un disolvente tal como benceno, halobenceno y tolueno a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo proporciona el intermedio isoxazol 23. La isoxazolamida 23 después se convierte en el tetrazol 24 mediante un intermedio nitrilo correspondiente de acuerdo con las etapas adecuadas del Procedimiento D y E. El tetrazol 24 después se hace reaccionar con un éster de bromoacetato en presencia de una base tal como Et_3N , o un carbonato de metal alcalino (K, Na, Cs) en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano o DMF a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El intermedio tetrazol de éster 2-alkilado habitualmente se obtiene junto con el isómero 1-alkilado que puede separarse mediante cromatografía. La hidrólisis del grupo éster del intermedio tetrazol de éster 2-alkilado con una base alcalina, tal como hidróxido sódico, en un disolvente tal como THF, con un disolvente alcohólico tal como MeOH a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporciona el ácido carboxílico 25. Cuando se usa un éster terc-butílico, el grupo éster se escinde con TFAA, en un disolvente tal como CH_2Cl_2 , o un ácido, tal como ácido fórmico en

agua a un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporcionando 25. La estructura de 25 puede confirmarse además mediante experimentos de RMN de ^{15}N por gHMBC.

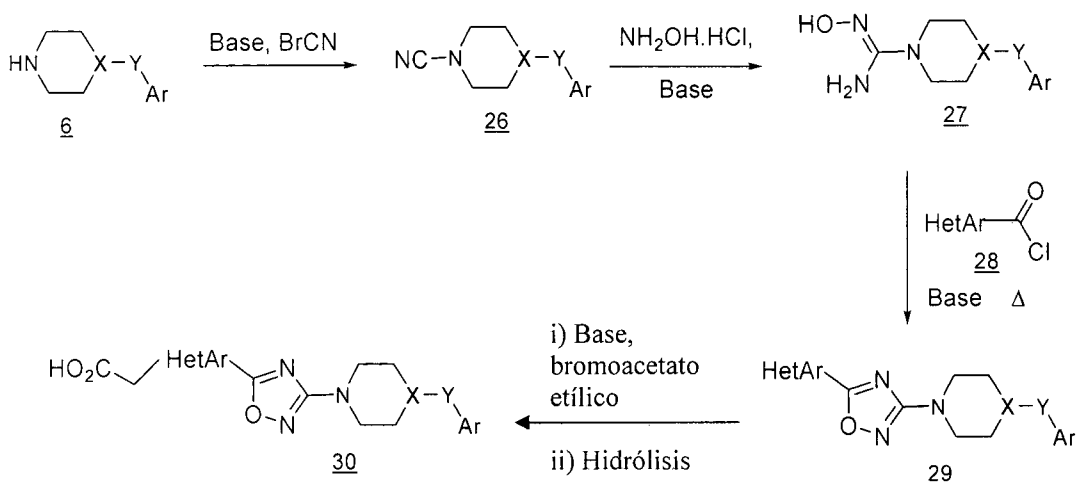


5 Procedimiento H:

- Una amina cíclica sustituida de forma apropiada 6 se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como THF proporcionando el derivado de cianamida 26. La reacción de cianamida 26 con clorhidrato de hidroxilamina en EtOH/agua en presencia de una base tal como carbonato sódico en condiciones de temperatura de reflujo proporciona la carboximidamida 27. La reacción de carboximidamida 27 con un cloruro de ácido de heteroarilo sustituido de forma apropiada 28 en presencia de una base, tal como trietilamina e hidruro sódico, en un disolvente, tal como THF, a temperatura ambiente o en condiciones de temperatura de reflujo proporciona el intermedio 29. La alquilación del nitrógeno del heteroarilo con un éster de halo, tal como bromoacetato etílico, en presencia de una base, tal como trietilamina e hidruro

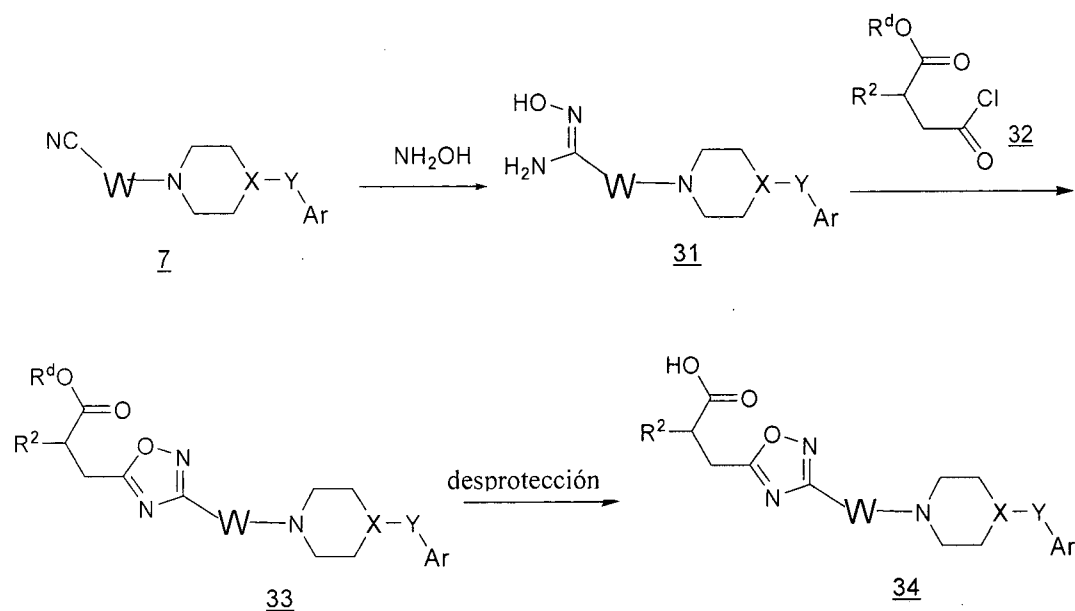
130

sódico, en un disolvente, tal como THF, proporciona el intermedio de acetato de heteroarilo. El grupo éster puede hidrolizarse con NaOH acuoso en un disolvente tal como THF y MeOH a un intervalo de temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo seguido de preparación de extracción y purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna o 5 recristalización proporcionando el producto final 30.



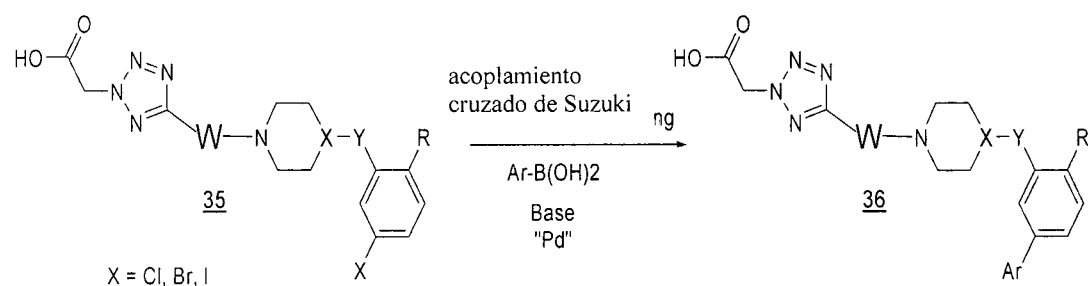
Procedimiento I:

- 10 El intermedio de nitrilo 7 preparado de acuerdo con el procedimiento C o D se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (K, Na, Cs) en un disolvente tal como DMF, EtOH, THF, y 1,4-dioxano a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo proporcionando la carboximidamida 31. La reacción con un haluro de ácido carboxílico sustituido apropiadamente 32 en presencia de una
- 15 base tal como piridina en un disolvente tal como CH₂Cl₂ proporciona un intermedio que posteriormente se convierte en 33 sometiéndolo a reflujo en piridina. La escisión del grupo éster de 33 mediante hidrólisis con una base alcalina (NaOH) en un disolvente tal como THF o con un disolvente alcohólico tal como MeOH proporciona el producto final 34.



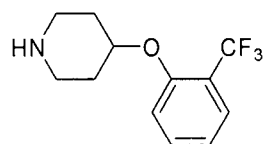
Procedimiento J:

El ácido carboxílico **35** preparado de acuerdo con el procedimiento E o G, en el que el anillo fenilo porta un grupo halógeno tal como se indica, se somete a acoplamiento cruzado en condiciones de tipo Suzuki con un ácido arilbórico y una base tal como Na_2CO_3 acuoso en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en un disolvente tal como tolueno a una temperatura apropiada proporcionando el producto de biarilo **36**.



PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS:

INTERMEDIO 1



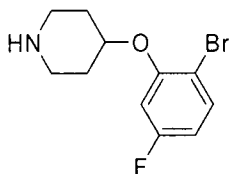
4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidina

132

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (25 g, 124 mmol), 2-hidroxi-benzotri fluoruro (22 g, 136 mmol) y tri fenil fosfina (39 g, 149 mmol) en THF se añadió azodicarboxilato dietílico (23,5 ml, 149 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se concentró y se diluyó con Et₂O, se lavó con NaOH 1 N y agua y después se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se concentró y se diluyó con Et₂O / hexanos (35:65). El óxido de fosfina precipitado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con 35% de Et₂O / hexanos) proporcionando 4-[2-(trifluorometil)fenoxi]- piperidina-1-carboxilato *terc*-butílico en forma de un sólido.

Se añadió ácido trifluoroacético (26,3 ml, 342 mmol) se añadió a una solución de 4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (29,5 g, 85 mmol) en CH₂Cl₂ (171 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 2 N (3 x 100 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite.

15 INTERMEDIO 2



4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidina

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (50.6 g, 251 mmol) y azodicarboxilato di-*terc*-butílico (71,0 g, 308 mmol) en THF (350 ml) se añadió 2-bromo-5-fluorofenol (36 ml, 324 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de tri fenil fosfina (81,5 g, 311 mmol) en CH₂Cl₂ (130 ml) mediante una cánula. La reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el aceite en bruto se disolvió en EtOH (200 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (450 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 24 h. Después de este tiempo, los disolventes se eliminaron a vacío. Las sales se neutralizaron con NaOH 1 N (750 ml) y se extrajeron con una mezcla de Et₂O:hexanos (1:1) varias veces. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se trató con heptano (1 l) y se filtró un precipitado blanco que se desechó. La fase de heptano se diluyó con Et₂O y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (100 ml). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó tres veces con Et₂O:hexanos (1:1). Las sales se neutralizaron con NaOH 1 N (500 ml) y se extrajeron con una mezcla de Et₂O:hexanos (1:1) varias veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en heptano (2 L), se lavó cuatro veces con NaOH 1 N (250 ml), salmuera y

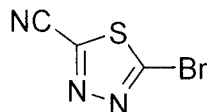


se secó (MgSO_4). La fase orgánica se filtró y se concentró a sequedad proporcionando el producto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,58 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,70 (td, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H).

5

INTERMEDIO 3



5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

Etapas 1: 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato etílico

- 10 A una suspensión de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato etílico (10 g, 58 mmol) en CH_3CN (180 ml) se añadió CuBr_2 (25,7 g, 115 mmol). La mezcla se volvió de color verde oscuro y se agitó más durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *t*-BuONO, 90% (13,8 ml, 115 mmol) gota a gota durante 15 - 20 minutos. La mezcla se volvió ligeramente caliente y desprendió gas después de ~ 5 minutos y después durante toda la adición. Después de completar la adición y cuando cesó el
- 15 desprendimiento de gas, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. El disolvente después se evaporó a vacío. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se agitó en el matraz hasta que desapareció el color verde oscuro. La fase orgánica se volvió de color marrón claro y la acuosa se hizo verde con material insoluble. Toda la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó con una solución diluida de salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el
- 20 compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 4,52 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

Etapas 2: 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

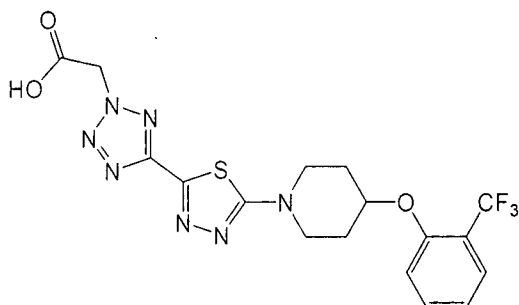
- 25 A una solución de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato etílico (13,5 g, 56.9 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se añadió NH_4OH (28% en peso, 39,6 ml, 164 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y apareció un precipitado en la fase acuosa. Los materiales volátiles se eliminaron a vacío. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Etapas 3: 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

- 30 A una solución de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (11 g, 53 mmol) y Et_3N (17,1 ml, 122 mmol) en THF (106 ml) a 0 °C se añadió TFAA (17 ml, 58 mmol). La mezcla después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con agua. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del
- 35 título. ^{13}C RMN RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 77,3, 109,0, 141,7.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

EJEMPLO 1



5

Ácido [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acético

Etapas 1: 5-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina

A una solución de clorhidrato de 4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidina (5,5 g, 2,2 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3,3 g, 2,2 mmol) y K_2CO_3 (9,1 g, 6,6 mmol). La reacción se calentó a 80 °C agitando toda la noche. Después de enfriar, la sal se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se lavó con EtOAc proporcionando el compuesto del título.

10

RMN de ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,22-3,30 (m, 4H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H). EM: m/z 345 (MH^+).

15

Etapas 2: 5-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

A una suspensión de 5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina (10,0 g, 29,0 mmol) en CH_3CN (150 ml) se añadió $CuCN$ (5,3 g, 59,2 mmol) y $t-BuONO$ (90%) (8 ml, 60,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50-60 °C durante 2 h hasta que la TLC indicó que el material inicial había desaparecido. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió CH_2Cl_2 . El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con 5:1 éter de petróleo / EtOAc) proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 4,86 (br s, 1H), 3,77-3,83 (m, 4H), 2,01-2,20 (m, 4H). EM: m/z 355 (MH^+).

20

25

Etapas 3: 1-[5-(2H-Tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

Una suspensión de 5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (4,99 g, 14,1 mmol), NaN_3 (4,65 g, 71,5 mmol) y clorhidrato de piridinio (3,43 g, 29,7 mmol) en NMP (50 ml) se calentó a 130 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

30

ambiente y se vertió en HCl acuoso 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó tres veces con HCl acuoso 0,5 N, y con solución acuosa de salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La evaporación del disolvente vino seguida de trituración en una mezcla de MeOH / Et₂O / heptano (1:1:6) (v/v) con agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió con un baño de agua helada y el compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido blanco. El material se secó a vacío elevado calentando a 50 °C durante 1-2 h.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,60-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,86-4,95 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 4H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 2H). EM: m/z 398 (MH⁺).

- 10 Etapa 4: [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato etílico y [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acetato etílico
- Una solución de 1-[5-(2H-tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidina (262 mg, 0,66 mmol) en DMF (5 ml) se trató con NaH (60% en aceite) (42 mg, 1,05 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó a 0 °C y, después de 10 minutos, se añadió bromoacetato etílico (150 µl, 1,35 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción final se calentó y se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó que el material inicial había desaparecido. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 N, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 10-50% de EtOAc / hexanos) proporcionando [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato etílico como el regioisómero más polar, R_f = 0,2 (50% de EtOAc / hexanos). RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,70-7,61 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,11-2,03 (dd, 2H), 1,31 (t, 3H).
- 25 [5-(5-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acetato etílico se obtuvo como el regioisómero menos polar, (R_f = 0,3 (50% de EtOAc / hexanos)). RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,70-7,61 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,98-3,82 (m, 4H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,28 (t, 3H).

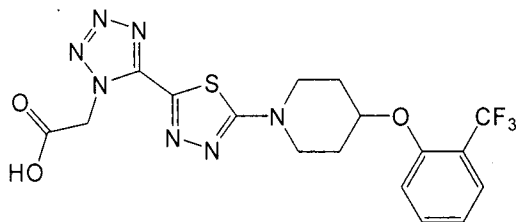
- 30 Etapa 5: Ácido [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acético
- Una solución de [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato etílico (134 mg, 0,28 mmol) en THF / MeOH (2:1) (v/v) (4,6 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó que el material inicial había desaparecido. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La evaporación del disolvente vino seguida de trituración en una mezcla de Et₂O / heptano con agitación

36

durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,67 (br s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,02-4,94 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H). EM: m/z 456,1 (MH $^+$).

EJEMPLO 2

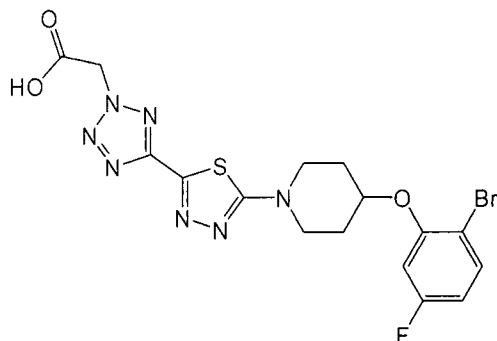


Ácido [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acético

El compuesto del título se preparó de modo similar al que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 5 a partir del regioisómero menos polar, [5-(5-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acetato etílico obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,91 (br s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,01-4,94 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H). EM: m/z 456,1 (MH $^+$).

EJEMPLO 3



Ácido (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: 5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

A una solución de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidina (15,16 g, 52,5 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (Hünig's base o DIPEA) (20 ml, 115 mmol) seguido de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (10,02 g, 52,7 mmol). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se vertió en NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se

137

lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con 10-40% de EtOAc / hexanos) proporcionando el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,63 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,78 (td, 1H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H).

Etapas 2: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(2H-tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 3, con 5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (15,6 g), NaN₃ (13,2 g, 204 mmol) y clorhidrato de piridinio (9,47 g, 82,0 mmol) en NMP (70 ml), y purificación mediante trituración con una mezcla de MeOH / Et₂O / heptano proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,64 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,79 (td, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H). EM: m/z 428,0, 426,0 (MH⁺).

Etapas 3: (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico y (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1H-tetrazol-1-il)acetato etílico

Los compuestos del título se prepararon de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 4, con 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(2H-tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina (4,54 g, 10,66 mmol), NaH (60% en aceite) (512 mg, 12,80 mmol) y bromoacetato etílico (1,6 ml, 14,37 mmol) en DMF (20 ml), y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 10-50% de EtOAc / hexanos). El isómero más polar (R_f = 0,3 (50% de EtOAc / hexanos)) era (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,82 (td, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

El isómero menos polar (R_f = 0,5 (50% de EtOAc / hexanos)) era (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1H-tetrazol-1-il)acetato etílico.

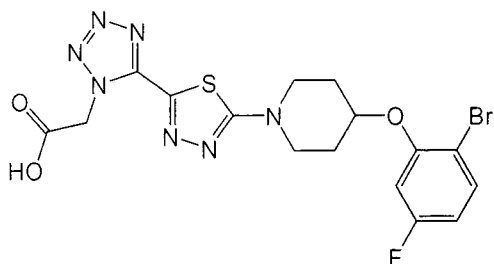
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,82 (td, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Etapas 4: Ácido (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

138

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 5, con (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acetato etílico (2,57 g) y NaOH 1 N (10 ml) en THF / MeOH (30 ml) (v/v) (0,1 M), y purificación mediante trituración en una mezcla de Et₂O / heptano proporcionando el material deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,89 (br s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (td, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H). EM: m/z 485,8, 483,8 (MH⁺).

EJEMPLO 4

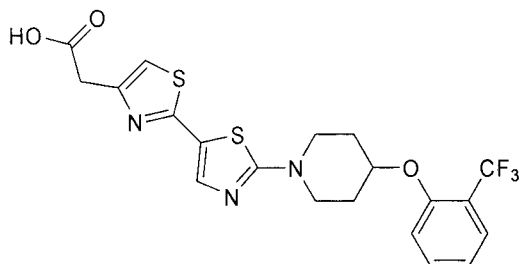


Ácido (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1*H*-tetrazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1, Etapa 5, a partir del regioisómero menos polar, (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1*H*-tetrazol-1-il)acetato etílico, obtenido en el Ejemplo 3, Etapa 3.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,68 (br s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (td, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,98-4,87 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H). EM: m/z 486,0, 484,0 (MH⁺).

EJEMPLO 5



Ácido (2'-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)acético

Etapas 1: 2-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato metílico

Una mezcla de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato metílico (10 g, 45 mmol) y 4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidina (12,1 g, 50 mmol) en dioxano (160 ml) se calentó a 80-85 °C toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se

B9

lavó dos veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con 50% de EtOAc / hexanos) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 2,12-2,02 (m, 4H).

Etapa 2: Ácido 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxílico

Una mezcla de 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato metílico (16 g, 41,4 mmol) y NaOH 1 N (85 ml, 85 mmol) en THF / MeOH (1:1) (v/v) (300 ml) se calentó a 80 °C en un baño durante 1 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con H_2O , se acidificó con HCl 1 N (2,2 eq) y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,83 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 4H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H).

Etapa 3: 2-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida

A una solución de ácido 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxílico (14,5 g, 39 mmol), HOBt (5,3 g, 39 mmol), HATU (23,7 g, 62 mmol) y NH_4Cl (6,3 g, 117 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente se añadió base de Hünig (34 ml, 195 mmol) durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de diluir con agua, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con NaOH 0,5 N (2 veces), con salmuera diluida (1 vez), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se trituró con Et_2O / hexanos (1:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,79 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H).

Etapa 4: 2-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

Una suspensión de 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida (4 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se enfrió con un baño de hielo y acetona. Después se añadió Tf_2O (2,0 ml, 11,9 mmol) gota a gota durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se retiró el baño refrigerante. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos más, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se lavaron dos veces con salmuera diluida, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 40% / hexanos) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

140

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,88 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H).

Etapa 5: 2-{4-[2-(Trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carbotioamida

5 A una solución de 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (354 mg, 1,0 mmol) en dioxano se añadió Et_3N (20 μl , 0,14 mmol) y se burbujeó H_2S (gas) a través de la solución durante aproximadamente 1 minuto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió etanol, seguido de NaOEt al 21% en peso en etanol (238 μl , 0,6 mmol). Se burbujeó más H_2S (gas) a través de la solución durante otro minuto. Después se agitó toda la mezcla a temperatura ambiente
10 durante 3 días. Los materiales volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc , se lavó dos veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La trituración con Et_2O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,84-3,69 (m, 4H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H). EM (+IES) m/z
15 388 (MH^+).

Etapa 6: (2'-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)acetato metílico

Una mezcla de 2-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carbotioamida (240 mg, 0,62 mmol) y 4-cloroacetoacetato metílico (73 μl , 0,62 mmol) en metanol (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 80-85 $^\circ\text{C}$ toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . El extracto de EtOAc se lavó dos veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyendo con 30-60% de EtOAc / hexanos) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarill claro.
20

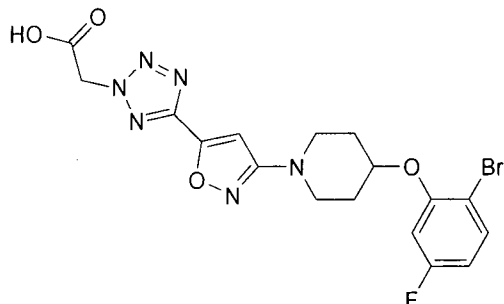
RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,72 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 8H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H). EM (+IES) m/z 484
25 (MH^+).

Etapa 7: Ácido (2'-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)acético

Una mezcla de (2'-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)acetato metílico (220 mg, 0,44 mmol) en THF / MeOH (4:1) (v/v) (5 ml) se trató con NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Los materiales volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc . El extracto de EtOAc se lavó dos veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
30

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 10,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 6H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H). EM (+IES) m/z 470 (MH^+).
35

EJEMPLO 6

5 Ácido (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acéticoEtapas 1: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato etílico

A una mezcla en agitación vigorosa de dibromuro hidroxycarbonimídico (15,5 g, 76,4 mmol) y acrilato etílico (15,3 g, 153 mmol) en DMF (200 ml) se añadió una solución acuosa de KHCO₃ al 15% en peso (102 ml, 153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con metil-terc-butílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título.

Etapas 2: 3-Bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida

Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato etílico (6,2 g, 28 mmol) y una solución de amoníaco 2 M en MeOH (56 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. Los materiales volátiles se eliminaron a vacío proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco.

Etapas 3: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida

Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (1,5 g, 7,77 mmol), 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidina (2,56 g, 9,33 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,04 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a temperatura de reflujo toda la noche. El disolvente después se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió, se lavó con agua y Et₂O. El secado a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro.

RMN de ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,61 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,74 (td, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,85-4,78 (m, 2 H), 3,56-3,50 (m, 2 H), 3,40-3,23 (m, 4 H), 2,10-1,05 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2 H).

Etapas 2: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-carboxamida

A una suspensión en agitación de 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (2,3 g, 5,96 mmol) y acetato sódico (1,3 g, 15,85 mmol) en clorobenceno

142

(15 ml) se añadió yodo (2 g, 7,88 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar, se añadió una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua y EtOAc. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de celite para eliminar el material insoluble. La fase orgánica después se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se trituró con Et_2O

5 proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,61 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,10 (dd, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 4,89-4,84 (m, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 3,45-3,38 (m, 2 H), 2,16-2,08 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H).

Etapa 5: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-carbonitrilo

10 A una suspensión de 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-carboxamida (1,6 g, 4,2 mmol) y Et_3N (1,5 ml, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió TFAA (0,8 ml, 5,7 mmol) a la temperatura de un baño con hielo. Se obtuvo una solución homogénea. Después de la adición, el baño refrigerante se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (10-15 ml), seguida de NaHCO_3 acuoso saturado (15-20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se lavaron con salmuera diluida (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice y la elución con hexanos:EtOAc (4:1) proporcionaron el compuesto del título en forma de una goma incolora.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,62 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,76 (td, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H).

20

Etapa 6: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-tetrazol-5-il)]isoxazol-3-il]piperidina

Una mezcla de 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-carbonitrilo (1,4 g, 3,82 mmol), piridinio (0,9 g, 7,79 mmol) y azida sódica (1,3 g, 20,00 mmol) en NMP (12 ml) se agitó y se calentó a 130 °C en un baño durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N (apareció un precipitado). Toda la mezcla se extrajo después con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua (3 veces), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,63 (dd, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,76 (td, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H).

30

Etapa 7: (5-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico

Una mezcla de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-tetrazol-5-il)]isoxazol-3-il]piperidina (1,2 g, 2,93 mmol), bromoacetato etílico (0,45 ml, 4,04 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,38 mmol) en THF (12 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía Combi-Flash (40 g, 25-40% de EtOAc en hexanos durante 20 minutos, 35

12B

ml/min, 18 ml/fracción) proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora, que contenía aproximadamente 20% del isómero 1-alkilado.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,63 (dd, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (td, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

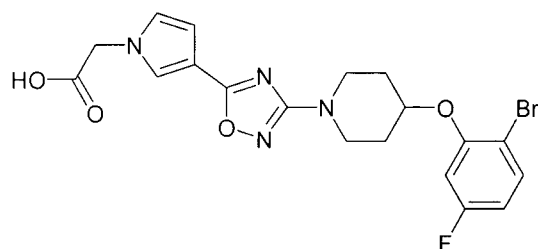
Etapa 8: Ácido (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

A una solución de (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico (1,3 g, 2,62 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) se añadió hidróxido sódico 1M (5,25 ml, 5,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl 1M (6 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico proporcionando el producto en bruto, que contenía aproximadamente 5% del isómero 1. La purificación adicional mediante trituración en acetato isopropílico (2x, 80 °C toda la noche, después a temperatura ambiente toda la noche) proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo beige.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,90 (s, 1H), 7,63 (dd, 1 H), 7,29-7,24 (m, 2 H), 6,81 (td, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 4,84 (m, 1 H), 3,63-3,55 (m, 2 H), 3,43-3,33 (m, 2 H), 2,06-2,00 (m, 2 H), 1,78 (d, 2 H).

EM (+IES) m/z 467, 469.

EJEMPLO 7



25 Ácido (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-1-il)acético

Etapa 1: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-carbonitrilo

A una solución de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidina (2,0 g, 7,30 mmol) en THF (24,3 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0,77 g, 7,30 mmol) seguido de trietilamina (1,01 ml, 7,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con HCl 1 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

144

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,62 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,76 (td, 1 H), 4,88-4,84 (m, 1 H), 3,55-3,48 (m, 2 H), 3,32-3,25 (m, 2 H), 2,16-2,09 (m, 2 H), 1,99-1,91 (m, 2 H).

Etapa 2: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-N'-hidroxipiperidin-1-carboximidamida

Una mezcla de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-carbonitrilo (1,6 g, 5,3 mmol),
5 clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 16,1 mmol) y Na_2CO_3 (2,3 g, 92 mmol) en EtOH/agua 4:1 (26 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con HCl 6 N y se lavó con Et_2O (2 x 10 ml). La fase acuosa se basificó con Na_2CO_3 sólido y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma que se usó en la etapa siguiente sin
10 purificación adicional. EM: m/z 332, 334 (MH^+).

Etapa 3: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirrol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina

A una mezcla de ácido pirrol-3-carboxílico hidratado (93 mg, 0,723 mmol) en THF (2007 μl) se añadió cloruro de oxalilo (264 μl , 3,01 mmol) seguido de DMF (10 μl) a 0 °C. La mezcla se
15 calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con THF (1 ml), se evaporó de nuevo y se secó a vacío elevado. El residuo se diluyó con THF (2007 μl), se añadió 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-N'-hidroxipiperidin-1-carboximidamida (200 mg, 0,602 mmol) seguido de trietilamina (252 μl , 1,806 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió
20 hidruro sódico (72,2 mg, 1,806 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO_2 -12 g, elución en gradiente de 30-60% de EtOAc/hexanos durante 25 minutos) proporcionó el producto del
25 título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,61 (s, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 1,99-1,82 (m, 2 H), 2,10 (s, 2 H). EM: m/z 407, 409 (MH^+).

Etapa 4: (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-1-il)acetato etílico

A una solución de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirrol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina (60 mg, 0,15 mmol) en DMF (491 μl) se añadió hidruro sódico (11,8 mg, 0,3 mmol).
Después de 5 minutos, se añadió bromoacetato etílico (25 μl , 0,22 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió sobre HCl 1 N helado (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las
35 fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO_2 -12 g, elución en gradiente de 30-60% de EtOAc/hexanos durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título.

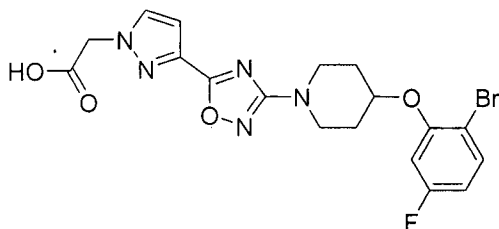
RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,64-7,58 (m, 2 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,03-4,92 (m, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 4,33-4,10 (m, 2 H), 3,80-3,72 (m, 2 H), 3,56-3,49 (m, 2 H), 2,17-2,06 (m, 2 H), 1,91 (dd, 2 H), 1,31-1,18 (m, 3 H). EM: m/z 493, 495 (MH^+).

5 Etapa 5: Ácido (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-1-il)acético

A una solución de (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-1-il)acetato etílico (35 mg, 0,071 mmol) en THF (236 μl) y MeOH (118 μl) se añadió NaOH 1 N (142 μl , 0,142 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El THF y el MeOH se eliminaron mediante evaporación a presión reducida y la fase acuosa se lavó con Et₂O (2x2 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del título.

15 RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,62-7,56 (m, 2 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,72 (td, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,87-4,83 (m, 1 H), 3,76-3,69 (m, 2 H), 3,53-3,47 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 2 H), 1,92-1,84 (m, 2 H). EM: m/z : 467, 469 (MH^+).

EJEMPLO 8



20

Ácido (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acético

Etapa 1: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina

Una mezcla de ácido 3-pirazolcarboxílico (55,7 mg, 0,497 mmol) en cloruro de tionilo (989 μl , 13,55 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó mediante evaporación. El residuo se diluyó con THF (1 ml), se evaporó y se secó a vacío elevado. El residuo se disolvió en THF (1505 μl) y se añadió (2-bromo-5-fluorofenoxi)-N'-hidroxipiperidin-1-carboximidamida (150 mg, 0,452 mmol), seguido de trietilamina (189 μl , 1,355 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y se añadió NaHCO₃ (2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO₂-12 g, elución en gradiente de 20-50% de EtOAc/hexanos durante 25 minutos) proporcionó el producto del título.

30

^1H RMN RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 12,90 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,82-6,72 (m, 1 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 3,83-3,76 (m, 2 H), 3,64-3,55 (m, 2 H), 2,17-2,11 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H). EM: m/z 408, 410 (MH^+).

5 Etap 2: (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 4) a partir de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina, hidruro sódico y bromoacetato etílico y se obtuvo en forma del isómero más polar.

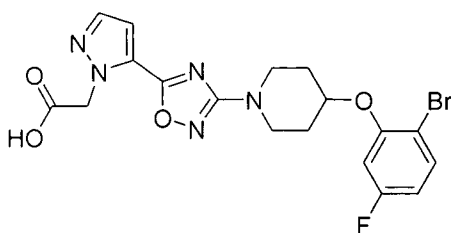
10 RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,13-7,08 (m, 2 H), 6,76 (td, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,92 (t, 1 H), 4,29-4,17 (m, 2 H), 3,81-3,72 (m, 2 H), 3,62-3,55 (m, 2 H), 2,17-2,10 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,27-1,21 (m, 3 H). EM: m/z 494, 496 (MH^+).

15 El isómero menos polar aislado era (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,13-7,08 (m, 2 H), 6,76 (td, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,92 (t, 1 H), 4,29-4,17 (m, 2 H), 3,81-3,72 (m, 2 H), 3,62-3,55 (m, 2 H), 2,17-2,10 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,27-1,21 (m, 3 H). EM: m/z 494, 496 (MH^+).

20 Etap 3: Ácido (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 5) a partir de (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico y NaOH acuoso. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,97 (s, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 3,82-3,75 (m, 2 H), 3,63-3,57 (m, 2 H), 2,16-2,07 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H). EM: m/z 466, 468 (MH^+).

EJEMPLO 9



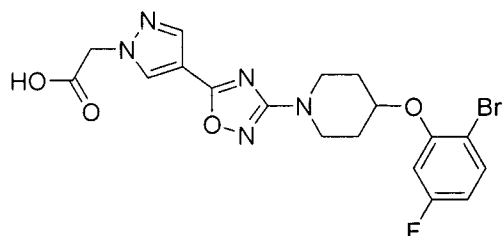
30 Ácido (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 5) a partir de (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico y NaOH acuoso. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,68 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H),

7,14-7,08 (m, 2 H), 6,76 (td, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,93-4,89 (m, 1 H), 3,81-3,74 (m, 2 H), 3,66-3,55 (m, 2 H), 2,16-2,10 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H). EM: m/z 466, 468 (MH⁺).

EJEMPLO 10

5



Ácido (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acético

Etapas 1: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina

10 El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8 (etapa 1) a partir de ácido 4-pirazolcarboxílico, cloruro de tionilo y (2-bromo-5-fluorofenoxi)-N'-hidroxipiperidin-1-carboximidamida. RMN de ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 12,82 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,11-7,96 (m, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 3,80-3,73 (m, 2 H), 3,59-3,52 (m, 2 H), 2,17-2,11 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H). EM: m/z 408, 410 (MH⁺).

15

Etapas 2: (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico

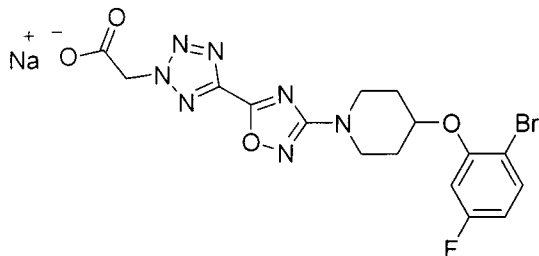
20 El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 4) a partir de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina, hidruro sódico y bromoacetato etílico. RMN de ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 8,47 (s, 1 H), 8,04-7,99 (m, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 4,30-4,19 (m, 2 H), 3,80-3,70 (m, 2 H), 3,59-3,52 (m, 2 H), 2,15-2,09 (m, 2 H), 1,96-1,88 (m, 2 H), 1,27 (t, 3 H). EM: m/z 494, 496 (MH⁺).

25 Etapas 3: Ácido (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 5) a partir de (4-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)acetato etílico y NaOH acuoso. RMN de ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 8,48 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 3,80-3,74 (m, 2 H), 3,59-3,52 (m, 2 H), 2,15-2,08 (m, 2 H), 1,95-1,89 (m, 2 H). EM: m/z 466, 468 (MH⁺).

148

EJEMPLO 11



(5-{3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato sódico

5 Etapa 1: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

A una solución de (2-bromo-5-fluorofenoxi)-N'-hidroxipiperidin-1-carboximidamida (14,5 g, 43,7 mmol) y piridina (10,59 ml, 131 mmol) en THF (146 ml) se añadió cloruro de metiloxalilo (8,91 ml, 96 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con HCl 1 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO₂-300 g, la elución en gradiente de 80-100% de EtOAc/hexanos durante 40 minutos) proporcionó 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato metílico como compuesto menos polar y (6E)-7-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-3,4,9-trioxo-2,5-dioxa-6,8-diazadec-6-en-10-oato metílico como compuesto menos polar. Estos dos compuestos se combinaron y se disolvieron en MeOH (146 ml), se enfrió a 0 °C y se burbujeó gas amoníaco a través durante 5 minutos y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla después se calentó a temperatura ambiente y se agitó más durante 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El filtrado se evaporó y se secó a vacío. El producto en bruto se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con 2:1 EtOAc/hexanos. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título. EM: m/z 585, 587 (MH⁺).

Etapa 2: 3-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carbonitrilo

A una solución de 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (11 g, 28,6 mmol) y trietilamina (12,74 ml, 91 mmol) en THF (95 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (6,05 ml, 42,8 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos más. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con Et₂O (50 ml) después con solución diluida de NaHCO₃ (100 ml). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO₂-120 g, con elución en gradiente de 10-30% de EtOAc/hexanos durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título.

149

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,76 (td, 1 H), 4,95-4,90 (m, 1 H), 3,80-3,73 (m, 2 H), 3,62 (ddd, 2 H), 2,17-2,10 (m, 2 H), 1,98-1,91 (m, 2 H).

Etapa 3: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina

- 5 Una mezcla de 3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carbonitrilo (8 g, 21,79 mmol), azida sódica (2,125 g, 32,7 mmol) y cloruro de amonio (5,83 g, 109 mmol) en DMF (43,6 ml) se calentó a 100 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 1 N (50 ml), se lavó con Et₂O (2x50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH de aproximadamente 1 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3x75 ml). Las fracciones orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con agua (2x50 ml) después se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, el producto se disolvió en una cantidad pequeña de EtOAc y se precipitó con hexanos. El sólido se filtró y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del título. EM: m/z 410, 412 (MH⁺).

15 Etapa 4: (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico

- A una solución de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina (2 g, 4,88 mmol) en DMF (16,25 ml) se añadió hidruro sódico (0,390 g, 9,75 mmol). Después de 5 minutos, se añadió bromoacetato etílico (1,352 ml, 12,19 mmol) y la mezcla se calentó a 80
- 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió sobre HCl 0,5 N helado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía Combiflash (SiO₂-120 g, elución en gradiente de 0-10% Et₂O/CHCl₃ durante 25 minutos) proporcionó el producto del título como isómero menos polar.
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,63 (dd, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,76 (td, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 4,97-4,92 (m, 1 H), 4,31 (q, 2 H), 3,88-3,78 (m, 2 H), 3,70-3,62 (m, 2 H), 2,21-2,13 (m, 2 H), 2,01-1,93 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H).

El isómero más polar aislado era (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-tetrazol-2-il)acetato etílico.

- 30 ^1H RMN RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,63 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,77 (td, 1 H), 5,87 (s, 2 H), 4,97-4,93 (m, 1 H), 4,29 (q, 2 H), 3,85-3,77 (m, 2 H), 3,69-3,62 (m, 2 H), 2,19-2,12 (m, 2 H), 2,01-1,93 (m, 2 H), 1,30-1,24 (m, 3 H).

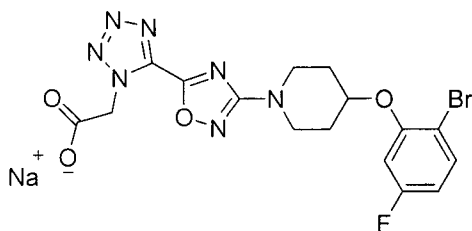
Etapa 5: (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato sódico

- 35 A una solución de (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico (1,65 g, 3,32 mmol) en THF (11,08 ml) y MeOH (5,54 ml) se añadió

NaOH 1 N (3,32 ml, 3,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El THF y el MeOH se evaporaron y la fase acuosa se diluyó con agua (2 ml) y se lavó con Et₂O (2x10 ml). La fase acuosa se liofilizó proporcionando el compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,63 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,80 (td, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,89-4,84 (m, 1 H), 3,74-3,66 (m, 2 H), 3,57-3,50 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,83-1,77 (m, 2 H). EM (+IES) m/z 470 (MH⁺).

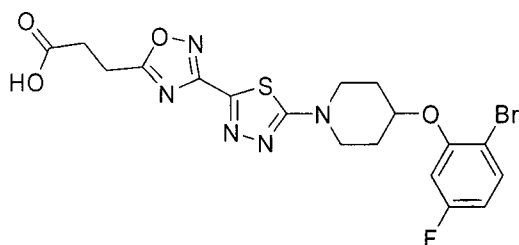
EJEMPLO 12



El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 11 (etapa 5) a partir de (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-tetrazol-2-il)acetato etílico del Ejemplo 11 (etapa 4) y NaOH 1 N.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,66-7,58 (m, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,82-6,75 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 3,71-3,63 (m, 2 H), 3,55-3,48 (m, 2 H), 2,04 (d, 2 H), 1,80 (d, 2 H). EM (+IES) m/z 470 (MH⁺).

EJEMPLO 13



Ácido 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoico

Etapa 1: 5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-*N'*-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 7, etapa 2 a partir de 5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo y clorhidrato de hidroxilamina.

187

Etapa 2: 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato etílico

- 5 5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-N'-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida (500 mg, 1,2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de agua con hielo. A esta solución se añadió piridina (0,155 ml, 1,92 mmol) seguida de 3-cloro-3-oxopropanoato etílico (270 mg, 1,8 mmol). Después de agitar durante 1 h, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en piridina (8 ml) y se agitó a 90 °C toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se fraccionó entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa proporcionando el compuesto del título.

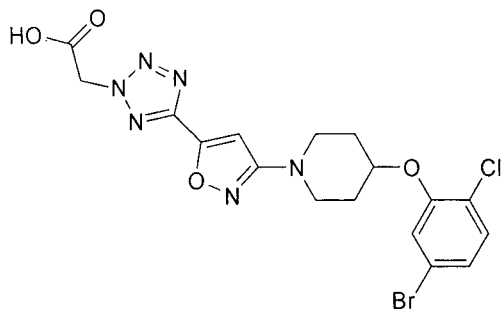
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,52 (m, 1H), 6,61-6,70 (m, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 3,78-3,92 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,03-2,10 (m, 4H), 1,24-1,27 (m, 3H).

- 15 Etapa 3: Ácido 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoico

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 5) a partir de 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato etílico y NaOH 1 N.

- 20 (400MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,52 (m, 1H), 6,61-6,70 (m, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,03-2,10 (m, 4H). EM: m/z 498 (MH⁺).

EJEMPLO 14



- 25 Ácido (5-{3-[4-(5-bromo-2-clorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: 4-(5-Bromo-2-clorofenoxi)piperidina

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Intermedio 1 a partir de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato *tert*-butilico y 5-bromo-2-clorofenol.

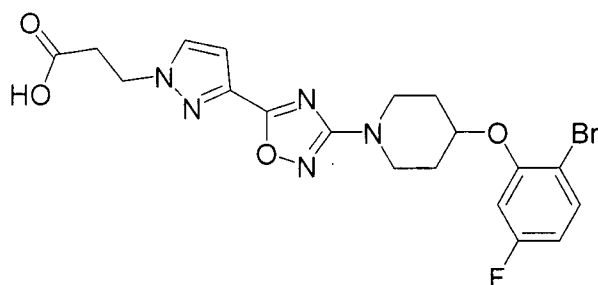
152

Etapa 2: Ácido (5-{3-[4-(5-bromo-2-clorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 6, etapas 3 a 8, a partir de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida y 4-(5-bromo-2-clorofenoxi)piperidina.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,47 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 4,94-4,89 (m, 1 H), 3,76-3,69 (m, 2 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 2,20-2,14 (m, 2 H), 1,99-1,91 (m, 2 H). EM (+ESI): m/z 483, 485 (MH^+).

EJEMPLO 15



Ácido 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)propanoico

Etapa 1: 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato etílico

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 7 (etapa 4) a partir de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[5-(1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina, hidruro sódico y 3-bromopropionato etílico y se obtuvo en forma del isómero más polar.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,91-7,86 (m, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 4,92-4,88 (m, 1 H), 4,58 (t, 2 H), 4,15-4,04 (m, 2 H), 3,82-3,75 (m, 2 H), 3,65-3,53 (m, 2 H), 3,00 (t, 2 H), 2,17-2,11 (m, 2 H), 1,99-1,89 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H). EM: m/z 508, 510 (MH^+).

Etapa 2: Ácido 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)propanoico

A una solución de 3-(3-{3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)propanoato etílico (75 mg, 0,148 mmol) en dioxano (492 μl) se añadió ácido acético (253 μl , 4,43 mmol) y HCl concentrado (363 μl , 4,43 mmol). La mezcla se calentó a 90 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. El disolvente se evaporó a un tercio de su volumen, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2x2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH 1 N (1 ml), la fase acuosa se acidificó con 2 N HCl (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se

182

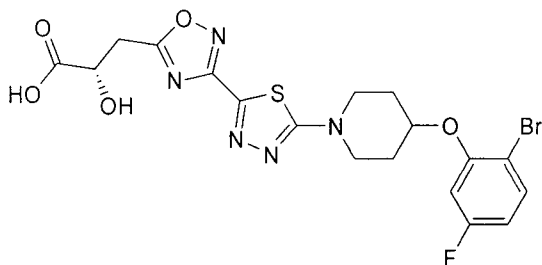
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (dd, 1H), 6,62-6,70 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

5 Etapa 4: Ácido (2R)-3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidroxiopropanoico

A una suspensión de (5R)-5-[(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (200 mg, 0,36 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió KOH (61 mg, 1,08 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se ajustó a pH 1 con solución de HCl (1 mol/l), y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título.

10 RMN de ^1H (300 MHz, MeOH-d_4): δ 7,55 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H). EM: m/z 514 (MH^+).

EJEMPLO 17



20 Ácido (2S)-3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidroxiopropanoico

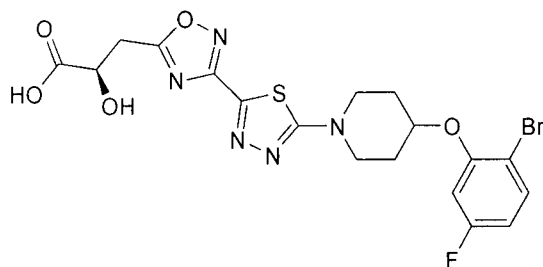
El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 16 a partir de 5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-N'-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida y ácido (S)-(-)-málico.

25 (400MHz, acetona- d_6): δ 7,48 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). EM: m/z 514 (MH^+).

secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El producto se trituro con hexanos (2x2 ml) y se secó a vacío elevado proporcionando el compuesto del título.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 10,95 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,75 (td, 1 H), 4,90 (d, 1 H), 4,57 (t, 2 H), 3,83-3,68 (m, 2 H), 3,61-3,54 (m, 2 H), 3,03 (t, 2 H), 2,16-2,11 (m, 2 H), 1,96-1,89 (m, 2 H). EM: m/z 480, 482 (MH^+).

EJEMPLO 16



Ácido (2R)-3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidroxipropanoico

Etapas 1: Ácido [(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético

A una suspensión de ácido D-(+)-málico (10 g, 75 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (23 g, 225 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,129 g, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró a través de gel de sílice (50% de EtOAc / hexano) y se concentró proporcionando el compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,70 (s, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

Etapas 2: fluoruro de [(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acetilo

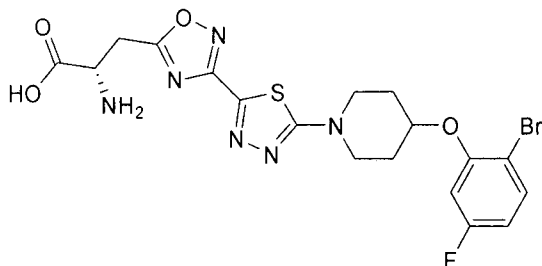
A una suspensión de ácido [(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético (100 mg, 0,6 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (111 mg, 0,7 mmol) a 0°C y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió más CH_2Cl_2 (10 ml). Toda la mezcla se lavó con agua fría dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,68-4,71 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Etapas 3: (5R)-5-[(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 13, etapas 2 a partir de 5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-*N*-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida y fluoruro de [(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acetilo.

155

EJEMPLO 18



3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-L-alanina

Etapa 1: Éster α -etílico del ácido *N*-(trifluoroacetil)-L-aspartico

5 A una suspensión de ácido L-aspartico (10 g, 75 mmol) en THF se añadió TFAA (133 g, 635 mmol) durante 0,5 h a 0 °C. Después de la adición, la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo blanco se calentó a reflujo en EtOH (200 ml) en atmósfera de N₂ durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (d, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96-3,20 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

Etapa 2: cloruro de *N*-(trifluoroacetil)-L- β -aspartiletilo

15 A una solución de éster α -etílico del ácido *N*-(trifluoroacetil)-L-aspartico (3 g, 11,7 mmol) en tolueno seco (15 ml) se añadió SOCl₂ (3 ml). Después de agitar a reflujo durante 1 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno frío. El sólido se secó proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,71-4,75 (m, 1H), 4,28-2,36 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

Etapa 3: 3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alaninato etílico

20 El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 13, etapa 2 a partir de 5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-*N*'-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-carboximidamida y cloruro de *N*-(trifluoroacetil)-L- β -aspartiletilo.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,62-6,70 (m, 2H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 4H), 1,26 (t, 3H).

Etapa 4: 3-(3-{5-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-L-alanina

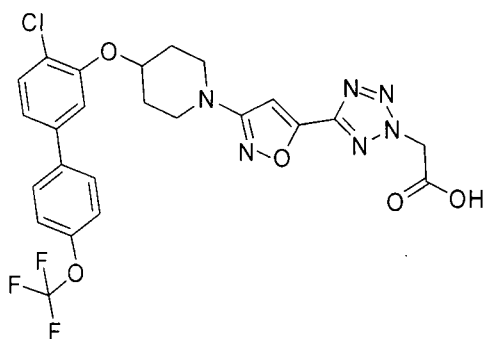
30 A una suspensión de 3-(3-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-(trifluoroacetil)-L-alaninato etílico (550 mg, 0,86 mmol) en EtOH (5 ml) y

156

agua (5 ml) se añadió NaOH (104 mg, 2,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución se ajustó a pH 7 con solución de HCl (1 mol/l), después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se lavó con éter de petróleo/EtOAc proporcionando el compuesto del título.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,56 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H). EM: m/z 513(MH⁺).

EJEMPLO 19



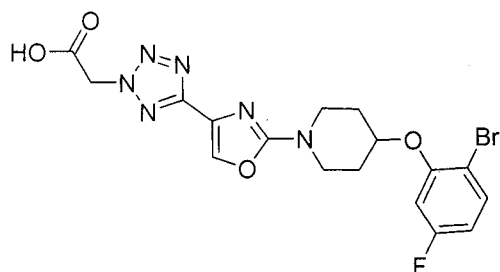
10

Ácido {5-[3-(4-{[4-cloro-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]oxi}piperidin-1-il)isoxazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- A una suspensión de ácido (5-{3-[4-(5-bromo-2-clorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético (130 mg, 0,269 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]bórico (98 mg, 0,476 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (25 mg, 0,022 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,5 ml, 3,00 mmol). Después de purgar la mezcla heterogénea resultante con nitrógeno, se calentó ligeramente a 80 °C durante 6 h agitando en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de 0% a 3% de HOAc/EtOAc). Después de concentrar, el sólido blanco se evaporó dos veces y se trituró con Et₂O/heptano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,92 (br s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,12-2,02 (s, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H). EM: m/z 565 (MH⁺).
- 15
- 20
- 25

157

EJEMPLO 20



Ácido (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-2 H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: 2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato etílico

- 5 A una solución de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidina (3,281 g, 11,97 mmol) en EtOH (28,5 ml) se añadió 2-clorooxazol-4-carboxilato etílico (1 g, 5,70 mmol) y DIPEA (1,990 ml, 11,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando el
- 10 compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 8,02 (s, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,73 (td, 1 H), 4,89-4,85 (m, 1 H), 4,25 (q, 2 H), 3,79-3,72 (m, 2 H), 3,64-3,57 (m, 2 H), 2,12-2,06 (m, 2 H), 1,94-1,86 (m, 2 H), 1,28 (t, 3 H). EM (+IES) m/z 413 (MH⁺).

- 15 Etapa 2: 2-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 2-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato etílico (2,26 g, 5,47 mmol) se disolvió en MeOH (9 ml) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se burbujó amoníaco en la solución durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración toda la noche
- 20 en éter proporcionando el compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,82 (s, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,90-4,85 (m, 1 H), 3,76-3,72 (m, 2 H), 3,64-3,60 (m, 2 H), 2,10-2,05 (m, 2 H), 1,93-1,89 (m, 2 H). EM (+IES) m/z 470 (MH⁺).

- 25 Etapa 3: 2-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carbonitrilo

- El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 6, etapa 5 a partir de 2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida.
- RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,24 (s, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,73 (td, 1 H), 4,91-4,87 (m, 1 H), 3,77-3,73 (m, 2 H), 3,68-3,62 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 2 H), 1,95-1,91 (m, 2 H). EM (+IES)
- 30 m/z 470 (MH⁺).

158

Etapa 4: 4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il]piperidina

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 11, etapa 3 a partir de 2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carbonitrilo.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 8,21 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,74 (dt, 1 H), 4,92-4,90 (m, 1 H), 3,84-3,79 (m, 2 H), 3,71-3,67 (m, 2 H), 2,16-2,11 (m, 2 H), 1,98-1,91 (m, 2 H). EM (+IES) m/z 470 (MH^+).

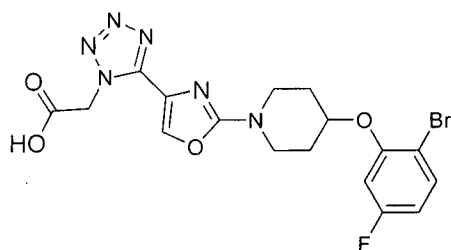
Etapa 5: (5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 6, etapa 7, a partir de 4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazol-2-il]piperidina y bromoacetato etílico. La mezcla de regioisómeros se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO_2 -12 g, elución en gradiente de 15-50% de EtOAc / hexanos durante 25 minutos) proporcionando el producto del título como el isómero más polar.

RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 8,10 (s, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 4,93-4,87 (m, 1 H), 4,26 (q, 2 H), 3,86-3,79 (m, 2 H), 3,71-3,65 (m, 2 H), 2,16-2,09 (m, 2 H), 1,97-1,91 (m, 2 H), 1,27 (t, 3 H). EM (+IES) m/z 470 (MH^+).

Etapa 6: Ácido (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 7, etapa 5 a partir de (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato etílico. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8,10 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H). EM (+IES) m/z 467 (MH^+).

EJEMPLO 21Ácido (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-1H-tetrazol-1-il)acéticoEtapa 1: (5-{2-[4-(2-Bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-1H-tetrazol-1-il)acetato etílico

154

Las fracciones menos polares del Ejemplo 20, etapa 5 se juntaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 8,26 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,74 (td, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 4,93-4,88 (m, 1 H), 4,21 (q, 2 H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,71-3,64 (m, 2 H), 2,16-2,09 (m, 2 H), 1,97-1,90 (m, 2 H), 1,22 (t, 3 H). EM (+IES) m/z 495 (MH^+).

5

Etapa 2: Ácido (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-1H-tetrazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó de forma similar a la que se describe para el Ejemplo 7, etapa 5 a partir de (5-{2-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,3-oxazol-4-il}-1H-tetrazol-1-il)acetato etílico. RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H). EM (+IES) m/z 467 (MH^+).

10

EJEMPLO DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

15

Como realización específica de una composición farmacéutica oral de la presente invención, un comprimido de 100 mg de potencia está compuesto por 100 mg de cualquiera de los Ejemplos, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa sódica, y 4 mg de estearato de magnesio. La celulosa microcristalina activa y la croscarmelosa se mezclan primero. La mezcla después se lubrica con estearato de magnesio y se comprime dando lugar a comprimidos.

20

25

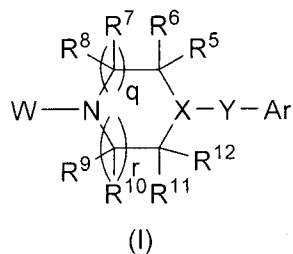
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado haciendo referencia a realizaciones específicas de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones, y sustituciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosis distintas de las dosis preferidas que se han descrito anteriormente como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del ser humano que se esté tratando para una afección particular. Del mismo modo, la respuesta farmacológica que se observa puede variar de acuerdo y dependiendo del compuesto activo particular que se seleccione o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración que se emplee y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se pretende por lo tanto que la invención esté limitada únicamente por el alcance de las reivindicaciones siguientes y que dichas reivindicaciones se interpreten todo lo más ampliamente que sea razonable.

30

160

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula estructural I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que:

q es 0 ó 1;

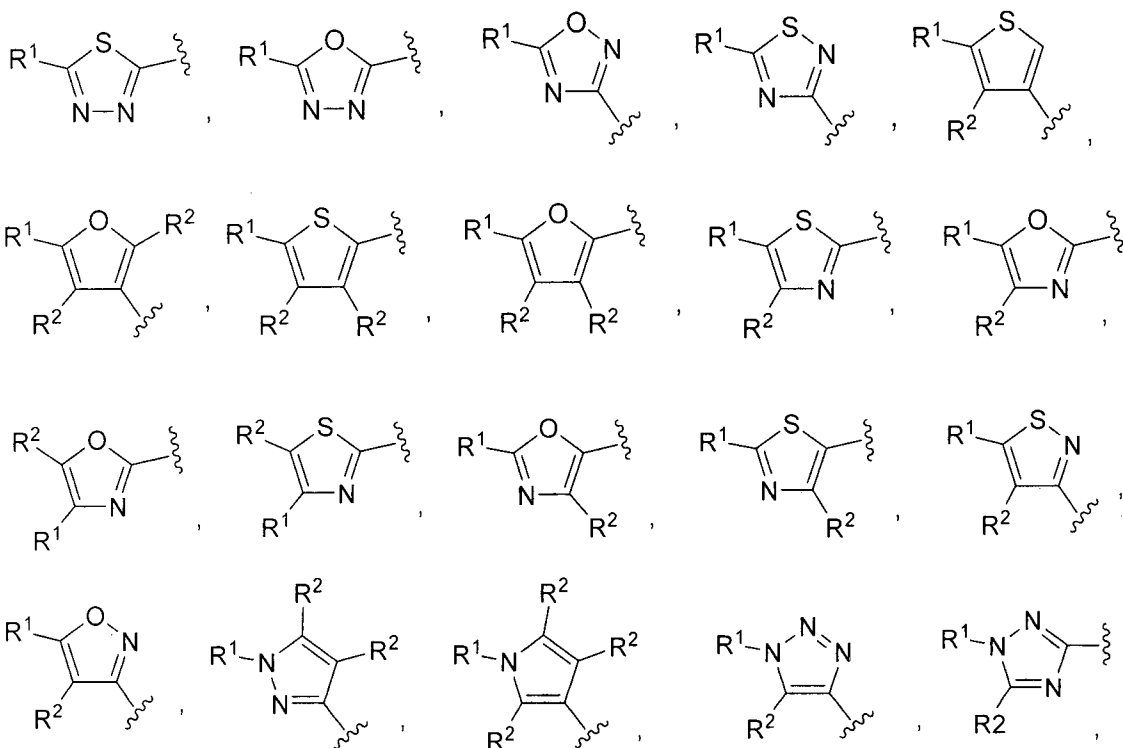
r es 0 ó 1;

Z es O, S, o NR⁴;

X-Y es N-C(O), N-CR^aR^b, CR¹⁴-O, CR¹⁴-S(O)₀₋₂, o CR¹³-CR^aR^b;

10 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de flúor e hidroxilo;

W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:



15

162

selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , y trifluorometilo;

cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por:

- 5 hidrógeno,
- halógeno,
- hidroxilo,
- ciano,
- amino,
- nitro,
- 10 alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor,
- alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor,
- alquiltio C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor,
- alquil C_{1-4} sulfonilo,
- carboxi,

- 15 alquilo C_{1-4} carbonilo, y
- alquil C_{1-4} carbonilo;

Ar es fenilo, naftilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por:

- 20 alquilo C_{1-6} ,
- alqueno C_{2-6} ,
- $(CH_2)_n$ -fenilo,
- $(CH_2)_n$ -naftilo,
- $(CH_2)_n$ -heteroarilo,
- $(CH_2)_n$ -heterociclilo,
- 25 $(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-7} ,
- halógeno,
- nitro,
- $(CH_2)_nOR^4$,
- $(CH_2)_nN(R^4)_2$,
- 30 $(CH_2)_nC\equiv N$,
- $(CH_2)_nCO_2R^4$,
- $(CH_2)_nNR^4SO_2R^4$,
- $(CH_2)_nSO_2N(R^4)_2$,
- $(CH_2)_nS(O)_{0-2}R^4$,
- 35 $(CH_2)_nNR^4C(O)N(R^4)_2$,
- $(CH_2)_nC(O)N(R^4)_2$,
- $(CH_2)_nNR^4C(O)R^4$,

- $(CH_2)_nNR^4CO_2R^4$,
 $(CH_2)_nC(O)R^4$,
 $O(CH_2)_nC(O)N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t$ -fenilo,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t$ -naftilo,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t$ -heteroarilo,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t$ -heterociclilo,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-OR^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-NR^4SO_2R^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-C\equiv N$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-CO_2R^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-SO_2N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-S(O)_{0-2}R^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-NR^4C(O)N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-C(O)N(R^4)_2$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-NR^4C(O)R^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-NR^4CO_2R^4$,
 $(CH_2)_S-Z-(CH_2)_t-C(O)R^4$,
 CF_3 ,
 CH_2CF_3 ,
 OCF_3 , y
 OCH_2CF_3 ;

- en el que fenilo, naftilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, y alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con de uno a cinco átomos de flúor y en el que cualquier átomo de carbono de un metileno (CH_2) de R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de flúor, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} ; o dos sustituyentes cuando están en el mismo grupo metileno (CH_2) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo; cada R^4 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por

- hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 $(CH_2)_n$ -fenilo,
 $(CH_2)_n$ -heteroarilo,
 $(CH_2)_n$ -naftilo, y

16d

$(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-7} ,

en el que alquilo, fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o dos grupos R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema anular cíclico monocíclico o

5 bicíclico de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona a partir de O, S, NH, y Nalquilo C_{1-4} ;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C_{1-3} , en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente a partir de flúor e hidroxil;

10 R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , flúor, o hidroxil;

cada R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

cada m es independientemente un número entero de 0 a 4;

cada p es independientemente un número entero de 1 a 3;

cada n es independientemente un número entero de 0 a 2;

15 cada s es independientemente un número entero de 1 a 3; y

cada t es independientemente un número entero de 1 a 3;

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que m es 1.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que q y r son ambos 1.

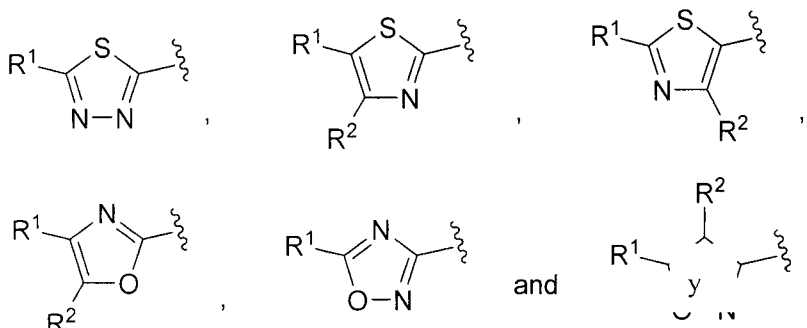
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X-Y es CH-O.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que Ar es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes R_3 .

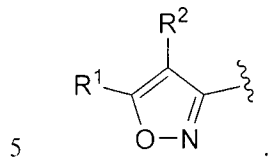
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son hidrógeno.

30 7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:

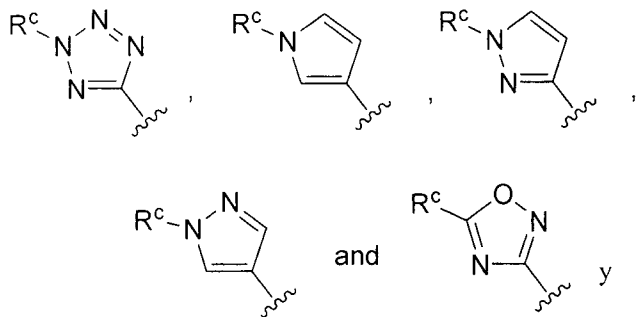
165



8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R² es hidrógeno.
9. El compuesto de la reivindicación 7 en el que W es



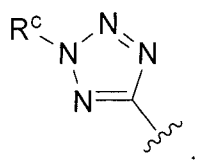
10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por



en el que R^c es -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂alquilo C₁₋₃.

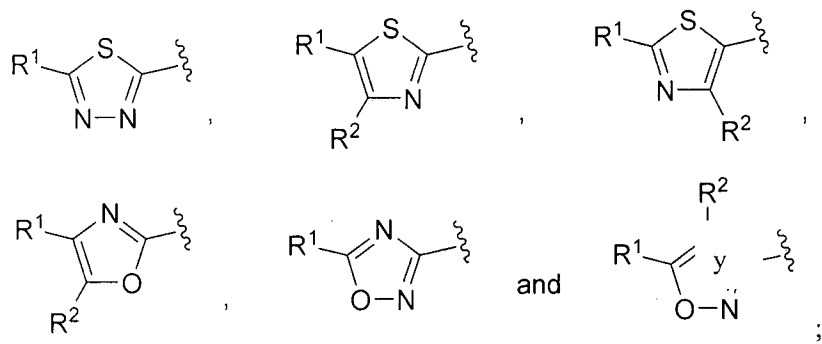
10

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R¹ es

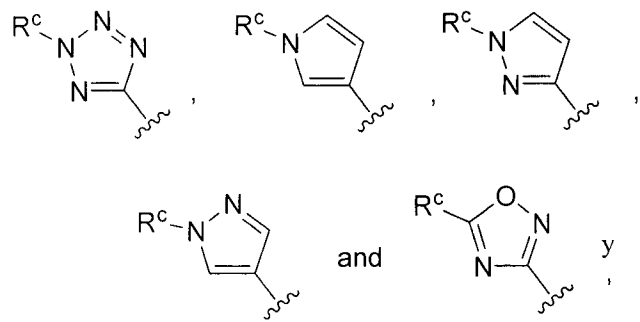


12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que q y r son ambos 1; X-Y es CH-O; W es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:

186



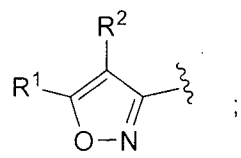
y R¹ es heteroarilo que se selecciona del grupo constituido por:



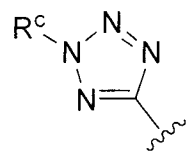
en el que R_c es -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂alquilo C₁₋₃.

5

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que W es



y R¹ es

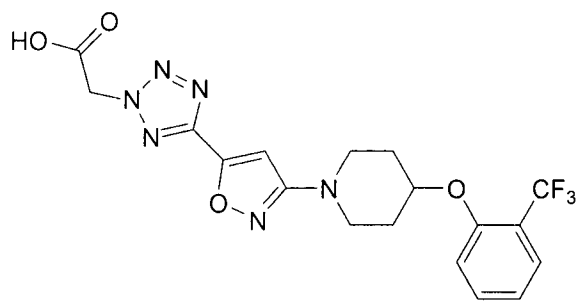
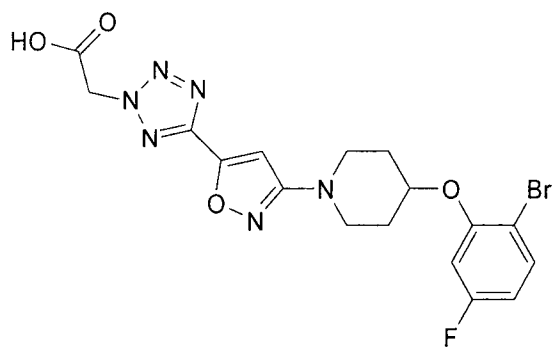
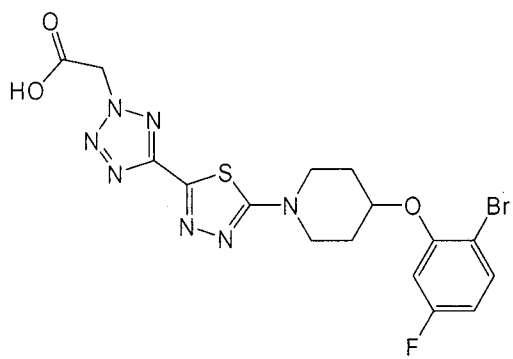
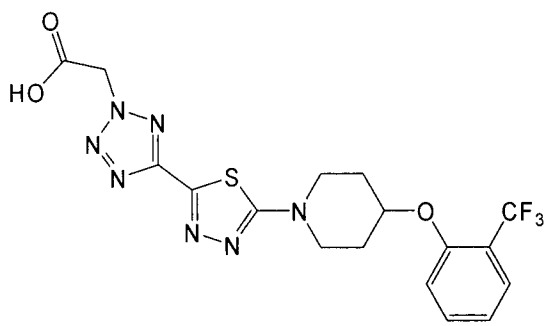


10 en el que R_c es -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂alquilo C₁₋₃.

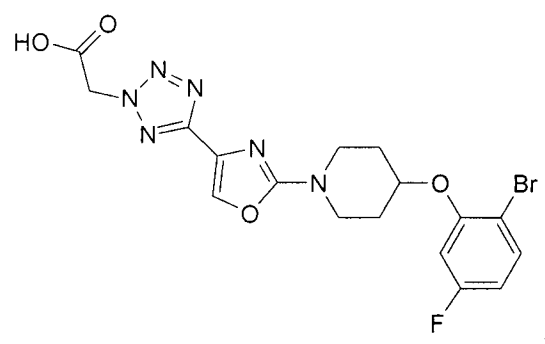
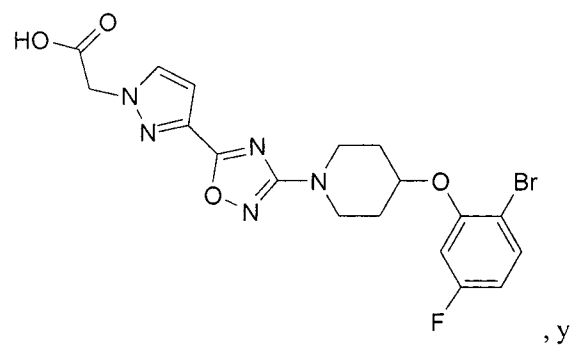
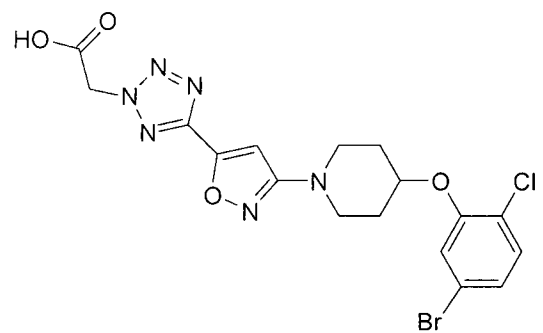
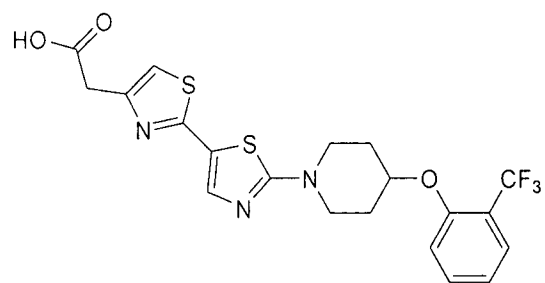
14. El compuesto de la reivindicación 13 en el que R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² son cada uno hidrógeno.

15. Un compuesto que se selecciona del grupo constituido por:

167



168



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

69

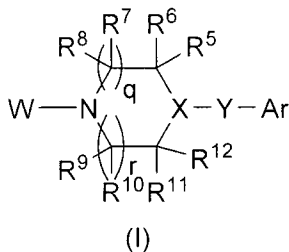
17. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento en un mamífero de un trastorno, afección, o enfermedad que responden a la inhibición de esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa.
- 5
18. El uso de la reivindicación 17 en el que dicho trastorno, afección, o enfermedad se selecciona del grupo constituido por diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, un trastorno de lípidos, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso, y cáncer.
- 10
19. El uso de la reivindicación 18 en el que dicho trastorno de lípidos se selecciona del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, hipercolesterolemia, HDL bajo, y LDL elevado.
- 15
20. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, un trastorno de lípidos, obesidad, síndrome metabólico, y enfermedad de hígado graso en un mamífero.
- 20
21. El uso de la reivindicación 20 en el que dicho trastorno de lípidos se selecciona del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, hipercolesterolemia, HDL bajo, y LDL elevado.

170

RESUMEN

Los derivados de azacicloalcanos de la fórmula estructural I son inhibidores selectivos de estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD1) con respecto a otras estearoil-coenzima A desaturasas conocidas. Los compuestos de la presente invención son de utilidad para la prevención y tratamiento de

5 afecciones relacionadas con la síntesis y metabolismo anormales de lípidos, incluidas enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis; obesidad; diabetes; enfermedad neurológica; síndrome metabólico; resistencia a insulina; y esteatosis hepática.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2007/002139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 413/14</i> (2006.01) , <i>A61K 31/454</i> (2006.01) , <i>A61P 3/00</i> (2006.01) , <i>C07D 417/14</i> (2006.01) 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) IPC: <i>C07D 413/14</i> (2006.01) , <i>A61K 31/454</i> (2006.01) , <i>A61P 3/00</i> (2006.01) , <i>C07D 417/14</i> (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN structure search, Canadian Patent Database, Esp@cenet keywords: stearyl, desaturase, inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2580855 A1 (XENON PHARMACEUTICALS INC. , CA) 30 March 2006 (30.03.2006) entire document cited in the application	1-21
X	CA 2580787 A1 ((XENON PHARMACEUTICALS INC. , CA) 30 March 2006 (30.03.2006) entire document cited in the application	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited document's :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 February 2008 (20-02-2008)	Date of mailing of the international search report 25 March 2008 (25-03-2008)	
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Authorized officer Ursula Wronska 819- 997-6666	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2007/002139

172

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA 2580855A1	30-03-2006	AR 051092A1	20-12-2006
		AU 2005286647A1	30-03-2006
		CN 101083994A	05-12-2007
		EP 1807085A2	18-07-2007
		WO 2006034440A2	30-03-2006
		WO 2006034440A3	10-08-2006
CA 2580787A1	30-03-2006	AU 2005286793A1	30-03-2006
		CN 101083982A	05-12-2007
		EP 1830837A2	12-09-2007
		WO 2006034315A2	30-03-2006
		WO 2006034315A3	27-07-2006



No. 09-054946- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:19:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [] MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK FROSST CANADA LTD

REFERENCIA	Radicación No.	9 54946
	Solicitud internacional	PCT/CA2007/002139
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

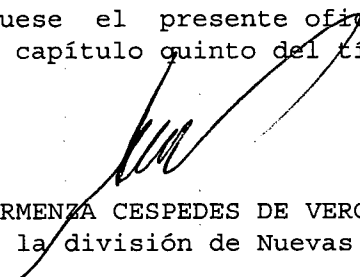
8641

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall **31 JUL. 2009**

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK FROSST CANADA LTD

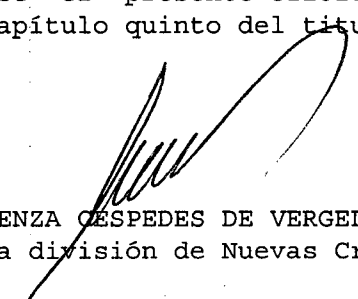
REFERENCIA	Radicación No.	9 54946
	Solicitud internacional	PCT/CA2007/002139
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

8642

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall