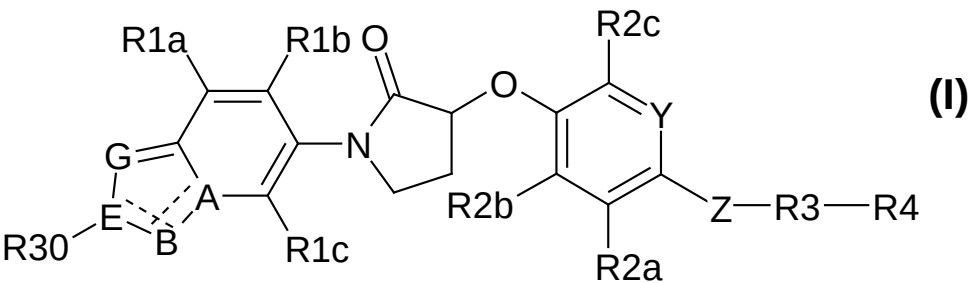


**HETEROCICLOS CONDENSADOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE
GPR119 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD, DISLIPIDEMIA Y
TRASTORNOS RELACIONADOS**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos de la fórmula I



en la que R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R3, R4, R30, A, B, E, G, Y y Z se definen como se indica más adelante. Los compuestos heterocíclicos condensados I son moduladores de GPR119 y son útiles para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados. La invención se refiere además al uso de compuestos heterocíclicos condensados de la fórmula I como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El GPR119 es un receptor acoplado a la proteína G que se expresa predominantemente en las células beta del páncreas y en las células K y L del intestino. Estudios *in vitro* han demostrado, que los agonistas del GPR119, a través de la activación de la ruta de cAMP en líneas celulares derivadas del intestino y del páncreas, median la secreción de GLP-1 y de insulina respectivamente. Esto apoya la hipótesis, de que los moduladores de GPR119, los agonistas en particular, pueden tener utilidad para tratar la diabetes y trastornos relacionados mediante el aumento de la secreción de insulina y hormonas intestinales tales como GIP, GLP-1 y PYY. Puesto que se ha encontrado que la secreción de insulina es estrictamente dependiente de la glucosa, la inducción de los episodios hipoglucémicos se puede evitar en gran medida. Además se pueden esperar efectos beneficiosos de la liberación de péptidos intestinales, tales como la reducción de la ingesta de alimentos. La estimulación de las células beta por la activación de GPR119 puede mejorar también la función de las células beta y la masa de las células beta. Los estudios de agonistas de GPR119 en roedores demostraron los efectos pronosticados de reducción de la glucosa. En algunos de dichos estudios en animales se informó de la reducción de la ingesta de alimentos y de la pérdida de peso. Recientemente los ensayos clínicos con agonistas de GPR119 añadieron pruebas de un impacto positivo sobre los parámetros lipídicos esto es,

elevación de HDL junto con reducción de LDL y triglicéridos en los seres humanos. El documento WO2013/070463A2 describe que los agonistas de GPR119 se pueden usar para tratar anomalías en los lípidos de la sangre. En resumen, los moduladores de GPR119, los agonistas en particular, pueden tener utilidad terapéutica en la prevención y/o en el tratamiento de trastornos metabólicos en mamíferos y especialmente en los seres humanos. Los ejemplos de dichos trastornos y enfermedades incluyen diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, pérdida de función de las células beta, hiperglucemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, síndrome metabólico, obesidad, hígado graso, esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis, trastornos microvasculares y macrovasculares, hipertensión, inflamación crónica de grado bajo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, disfunción endotelial y enfermedades relacionadas con los huesos tales como osteoporosis, artritis reumatoide u osteoartritis.

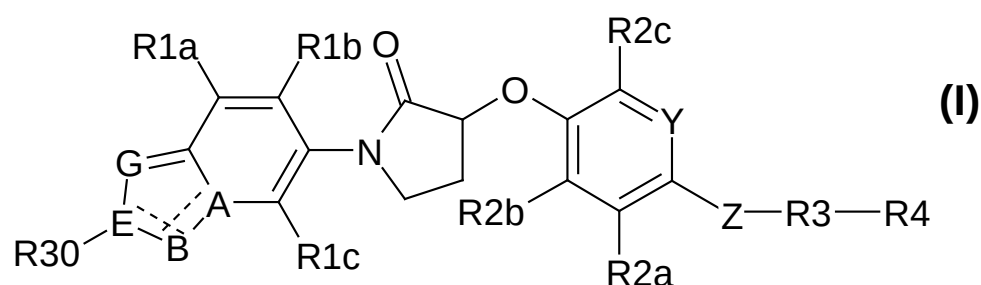
Se conocen varios moduladores de GPR119. Por ejemplo los documentos WO2011146335 y WO2012037393 describen lactamas sustituidas con piperidinilo como moduladores de GPR119. El documento WO2010048149 describe moduladores heterocíclicos de GPR119 para el tratamiento de enfermedades y la preparación de los mismos. El documento WO2004110994 describe la preparación de lactamas de piperazinil-ariloxi y piperazinil-heteroariloxi-N-arilo como ligandos de 5-HT1B.

Ha sido un objetivo de la invención proporcionar nuevos compuestos como ingredientes activos de productos farmacéuticos.

Ha sido otro objetivo de la invención proporcionar nuevos compuestos que reducirán la glucosa en sangre en los mamíferos y que son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados.

Ha sido un objetivo más proporcionar nuevos moduladores de GPR119, especialmente agonistas, que se pueden usar terapéuticamente para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados.

Por consiguiente, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I



en la que

- A es N o C;
- B es CO, N o CH;
- 5 E es N o C;
- G es N o CR30;
- en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

R30 es H o (CR11R12)_n-R32;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

R32 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), COOR13, CONR14R15, SO₂R16 o OH;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);
o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR18;

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar
opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C₁-C₄) y OR17;

R16 es alquilo (C₁-C₆);

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

R1a, R1b, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R2a, R2b, R2c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

Y es N o CH;

Z es un enlace, O, CR⁵R^{5'}, NR⁶, C=O, S, SO o SO₂;

R⁵, R^{5'}, R⁶ son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₄);

5 R³ es un enlace o (CR⁷R^{7'})_p;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R⁷, R^{7'} son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

10

R⁴ es alquilo (C₁-C₆), OR⁸, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar
 15 opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquiloiloxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F o Cl;

R⁸ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxil-alquilo (C₁-C₄) o alquiloiloxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

20

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras
 25 en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones

la posición 3 del anillo central de pirrolidinona tiene configuración (*R*).

30

En otro grupo de realizaciones

A es N, B es CO, E es N y G es N.

En otro grupo de realizaciones

A es C, B es N, E es N y G es N.

35

En otro grupo de realizaciones

R¹¹ y R¹² son H.

En otro grupo de realizaciones

R32 es COOR13, CONR14R15 o OH.

En otro grupo de realizaciones

R32 es COOR13, CONR14R15.

5

En otro grupo de realizaciones

R32 es CONR14R15.

En otro grupo de realizaciones

10 R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17.

En otro grupo de realizaciones

R16 es CH₃.

15

En otro grupo de realizaciones

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F o CH₃.

En otro grupo de realizaciones

20 R1b es H.

En otro grupo de realizaciones

R1a es H o F.

25 En otro grupo de realizaciones

R1b y R1c son H.

En otro grupo de realizaciones

R2a es H, F o CH₃.

30

En otro grupo de realizaciones

R2b y R2c son H.

Y es N.

35

En otro grupo de realizaciones

Z es O.

En otro grupo de realizaciones

R7, R7' son H.

En otro grupo de realizaciones
p es 0, 1 o 2.

5

En otro grupo de realizaciones
R4 es alquilo (C₁-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈) o fenilo;
en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo pueden estar opcionalmente
sustituídos con 1 a 3 grupos F.

10

En otro grupo de realizaciones
R3 es un enlace.

En otro grupo de realizaciones
R3 es CH₂ o CH₂-CH₂.

15

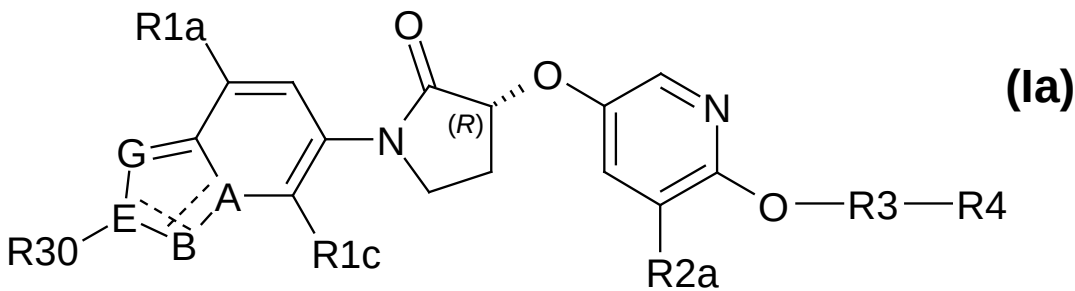
En otro grupo de realizaciones
R3 es CH₂.

20

En otro grupo de realizaciones
R4 es cicloalquilo (C₃-C₆).

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula
la

25



en la que

30

A es N o C;
B es CO, N o CH;
E es N o C;
G es N o CR30;
en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

R30 es H o $(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_n\text{-R}_{32}$;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

5

n es 0, 1, 2 o 3;

R32 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), COOR_{13} , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, SO_2R_{16} o OH;

10 R13 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido con OR_{17} , o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

15 o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR_{18} ;

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y OR_{17} ;

20

R16 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R17 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

25 R18 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o CN;

30

R3 es un enlace o $(\text{CR}_7\text{R}_7')_p$;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 R7, R7' son independientemente uno de otro H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R4 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), OR_8 , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), bicicloalquilo ($\text{C}_5\text{-C}_8$), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F o Cl;

R₈ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

A es N o C;

B es CO, N o CH;

E es N o C;

G es N o CR₃₀;

en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

R₃₀ es (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₁₁, R₁₂ son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1 o 2;

R₃₂ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), COOR₁₃, CONR₁₄R₁₅ o OH;

R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆);

R₁₄, R₁₅ son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

o R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR₁₈;

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C_1-C_4) y OR17;

5 R16 es alquilo (C_1-C_6);

R17 es H o alquilo (C_1-C_6);

R18 es H o alquilo (C_1-C_6);

10

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C_1-C_6) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C_1-C_6) o CN;

15 R3 es CH_2 ;

R4 es cicloalquilo (C_3-C_8) que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C_1-C_4) y F;

20 en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;
en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

25

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

A es N o C;

30 B es CO, N o CH;

E es N o C;

G es N o CR_{30} ;

en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

35 R30 es $(CR_{11}R_{12})_n-R_{32}$;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo (C_1-C_6);

n es 0, 1 o 2;

40

R32 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), COOR₁₃, CONR₁₄R₁₅ o OH;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

5 R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);
o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR₁₈;

10 en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C₁-C₄) y OR₁₇;

R16 es alquilo (C₁-C₆);

15

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

20 R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R3 es CH₂;

25

R4 es cicloalquilo (C₃-C₈);

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

30 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

35

A es N o C;

B es CO, N o CH;

E es N o C;

G es N o CR₃₀;

en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

R30 es CH₂CONR₁₄R₁₅;

- 5 R₁₄, R₁₅ son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

R₁₇ es H o alquilo (C₁-C₆);

- 10 R_{1a}, R_{1c} son independientemente uno de otro H o F;

R_{2a} es H;

R₃ es CH₂;

15

R₄ es cicloalquilo (C₃-C₈);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

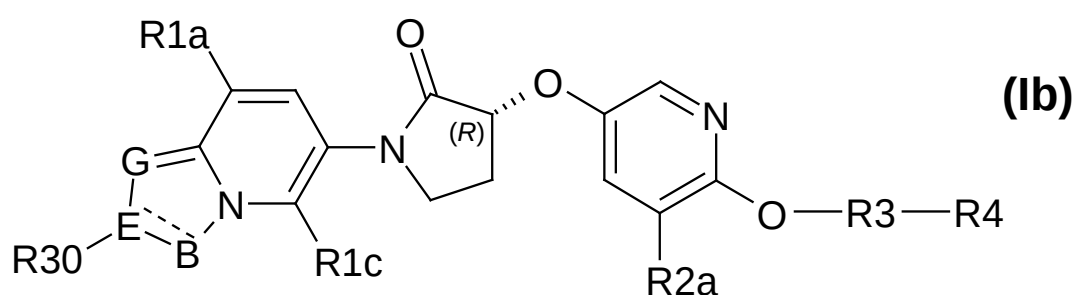
20

Las líneas de puntos entre E y B o B y A en las fórmulas I y Ia, indican que en estas posiciones puede estar presente un doble enlace dependiendo de las definiciones de E, B y A (véase por ejemplo el Ejemplo 1-01 para la secuencia C=N-N, el Ejemplo 1-03 para la secuencia C=C-N, el Ejemplo 1-04 para la secuencia N-CO-N, el Ejemplo 1-05 para la

25

En el caso en que E y B estén conectados por un doble enlace y E es N, no hay presente ningún grupo R₃₀ en la fórmula I, Ia o Ib.

- 30 En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ib



en la que

B es CO, N o CH;

E es N o C;

G es N o CR₃₀;

5 en donde al menos uno de los grupos A, B, E o G es N;

R₃₀ es H o (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₁₁, R₁₂ son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

10

n es 0, 1, 2 o 3;

R₃₂ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), COOR₁₃, CONR₁₄R₁₅, SO₂R₁₆ o OH;

15 R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆);

R₁₄, R₁₅ son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

20

o R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR₁₈;

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C₁-C₄) y OR₁₇;

25

R₁₆ es alquilo (C₁-C₆);

R₁₇ es H o alquilo (C₁-C₆);

30 R₁₈ es H o alquilo (C₁-C₆);

R_{1a}, R_{1c} son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R_{2a} es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

35

R₃ es un enlace o (CR₇R_{7'})_p;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R7, R7' son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

R4 es alquilo (C₁-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

5 en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F o Cl;

10

R8 es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

15

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ib, en la que

20

R30 es (CR₁₁R₁₂)_n-R32;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

25

n es 1,

R32 es CONR₁₄R₁₅;

R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);

30

o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR18;

35

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C₁-C₄) y OR17;

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

5 R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R3 es CH₂;

R4 es cicloalquilo (C₃-C₈);

10

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

15

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ib, en la que

B es CO, N o CH;

20

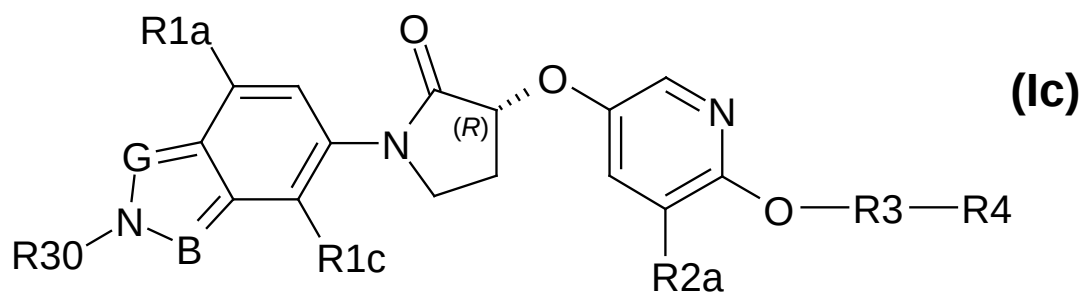
E es N o C;

G es N o CR₃₀;

en donde al menos dos de los grupos B, E o G son N.

25

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ic



30

en la que

B es N o CH;

G es N o CR₃₀;

en donde al menos uno de los grupos B o G es N;

R30 es H o $(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_n\text{-R}_{32}$;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

5

n es 0, 1, 2 o 3;

R32 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), COOR_{13} , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, SO_2R_{16} o OH;

10 R13 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido con OR_{17} , o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$);

15 o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR18;

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y OR_{17} ;

20

R16 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R17 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

25 R18 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o CN;

30

R3 es un enlace o $(\text{CR}_7\text{R}_7')_p$;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 R7, R7' son independientemente uno de otro H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R4 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), OR_8 , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), bicicloalquilo ($\text{C}_5\text{-C}_8$), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F o Cl;

R₈ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ic, en la que

R₃₀ es CH₂CONR₁₄R₁₅;

R₁₄, R₁₅ son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

R₁₇ es H o alquilo (C₁-C₆);

R_{1a}, R_{1c} son independientemente uno de otro H o F;

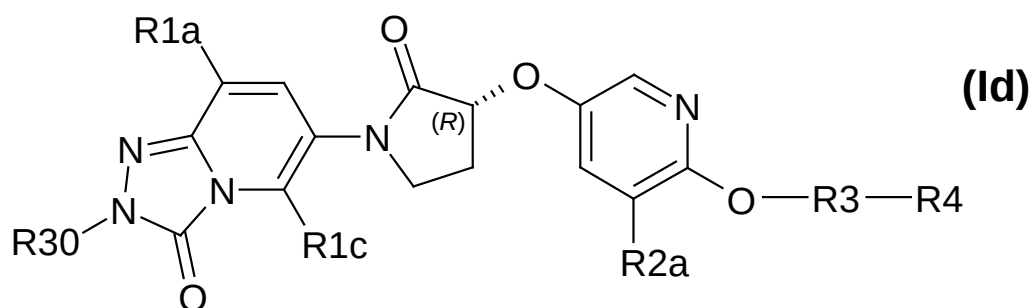
R_{2a} es H;

R₃ es CH₂;

R₄ es cicloalquilo (C₃-C₈);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Id



en la que

5 R30 es H o (CR11R12)_n-R32;

R11, R12 son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

10

R32 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), COOR13, CONR14R15, SO₂R16 o OH;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

15

R14, R15 son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);

o R14 y R15 forman junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista de O, S y NR18;

20

en donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista de alquilo (C₁-C₄) y OR17;

R16 es alquilo (C₁-C₆);

25

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

30

R1a, R1c son independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R3 es un enlace o (CR7R7')_p;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R7, R7' son independientemente uno de otro H o alquilo (C₁-C₆);

5

R4 es alquilo (C₁-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F o Cl;

10

R8 es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

15

en donde en cada aparición los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

20

En otro grupo de realizaciones el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Id, en la que

R30 es CH₂CONR₁₄R₁₅;

25

R₁₄, R₁₅ son independientemente uno de otro H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

R₁₇ es H o alquilo (C₁-C₆);

30

R_{1a}, R_{1c} son independientemente uno de otro H o F;

R_{2a} es H;

35

R₃ es CH₂;

R₄ es cicloalquilo (C₃-C₈);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 En otra realización los compuestos de la fórmula I se seleccionan globalmente de los Ejemplos 1-01 a 1-30 y 2-01 a 2-05.

En otra realización los compuestos de la fórmula I se seleccionan globalmente de la siguiente lista:

- 10 (3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-1-(2-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-2-ona,
 (3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirrolidin-2-ona,
 (3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-pirrolidin-2-ona,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-
 15 imidazo[1,5-a]piridin-2-il]acetato de metilo,
 (3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)pirrolidin-2-ona,
 ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]acético,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-
 20 a]piridin-2-il]acetato de metilo,
 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
 25 8-fluoro-6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
 2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
 30 a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
 2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona,
 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]indazol-2-il]acetato de metilo,
 ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]indazol-2-il]acético,

- ácido 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzotriazol-2-il]acético,
2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzotriazol-2-il]acetato de metilo,
- 5 ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]acético,
2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]acetato de metilo,
(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-1-(2-metilbenzotriazol-5-il)pirrolidin-2-ona,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-benzotriazol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona,
ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-
- 15 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acético,
6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona,
2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acetato de metilo,
- 20 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ona,
2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acetato de metilo,
ácido (R)-2-(6-(3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-oxo-
- 25 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acético,
2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
N-ciclopropil-2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acetamida,
- 30 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzotriazol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzotriazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida y
2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]benzotriazol-2-
- 35 il]acetamida.

En otra realización los compuestos de la fórmula I se seleccionan globalmente de la siguiente lista:

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

5 2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

10 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y
N-ciclopropil-2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-
oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acetamida.

15 En otra realización el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-
piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

En otra realización el compuesto de la fórmula I es N,N-dimetil-2-[3-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-
[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]acetamida.

20 En otra realización el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-
piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-il]-N,N-dimetil-
acetamida.

25 En otra realización el compuesto de la fórmula I es N-ciclopropil-2-[6-[(3R)-3-[[6-
(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-2-il]acetamida.

30 Los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo,
números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos como R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'}
etc., que pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener
todos independientemente uno de otro en cada aparición cualquiera de los significados
indicados y pueden ser en cada caso iguales o diferentes uno de otro. Por ejemplo, los
grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

35 En la presente memoria, los términos “que incluye” o “que incluyen” o “incluyendo” y “que
comprende” o “que comprenden” o “comprendiendo” se usan en su sentido abierto, no
limitante. Como se usan aquí, los términos “(C₁-C₆)” y sucesivos se refieren a restos que
tienen 1 a 6 átomos de carbono y así sucesivamente, respectivamente. Dentro de los
términos compuestos tales como “hidroxi-alquilo (C₀-C₄)” la opción “alquilo (C₀) se refiere a

un enlace (es decir, en este caso un grupo hidroxilo unido directamente), o en el caso de un “alquilo (Co)” insustituido se refiere a un hidrógeno.

El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, saturados. El término “alquenilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde cada doble enlace puede tener configuración E o Z. El término “alquinilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir de cadena lineal, o ramificados. Esto se aplica también cuando son parte de otros grupos, por ejemplo grupos alquilo (= grupos alcoxi, grupos O-alquilo), grupos alquilo carbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3, o 4. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo incluyendo n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y *terc*-pentilo, hexilo incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los dobles enlaces y triples enlaces de los grupos alquenilo y grupos alquinilo respectivamente, pueden estar presentes en cualquier posición. Ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo sustituidos, pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y sea adecuado para el propósito deseado tal como su uso como una sustancia farmacológica. El prerrequisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado, tal como su uso como una sustancia farmacológica, se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

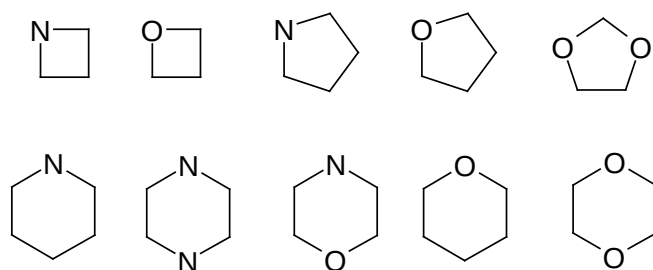
Independientemente uno de otro e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos cicloalquilo y grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden estar localizados en cualquier posición, esto es, los grupos mencionados pueden estar insustituidos con sustituyentes flúor o sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2 o 3, con 1 o 2, o con 1 sustituyente flúor. Son ejemplos de dichos grupos sustituidos con flúor, trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

El término “alcanodiilo” o “alquileo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, saturados. El término “alquenodiilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde cada doble enlace puede tener configuración E o Z. El término “alquinodiilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En la medida en que sean aplicables, las explicaciones precedentes con respecto a los grupos alquilo, alquileo y alquino se aplican de manera correspondiente a los grupos alcanodiilo, alquenodiilo y alquinodiilo, que por lo tanto pueden ser asimismo lineales y ramificados. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes, $-\text{CH}_2-$ (= metileno), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

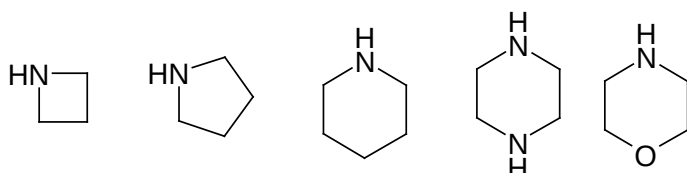
El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillos de hidrocarburo saturado, que es monocíclico. En un grupo cicloalquilo monocíclico, el número de átomos de carbono del anillo puede ser, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono del anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo es 3, 4, 5 o 6, en otra realización 3 o 4, en otra realización 3, en otra realización 5 o 6, en otra realización 5, en otra realización 6. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “heterociclo”, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un cicloalquilo como se ha definido antes, en el cual 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono están reemplazados por átomos de nitrógeno o de oxígeno, con la condición de que el sistema heterocicloalquilo sea estable y adecuado como un subgrupo para los fines deseados del compuesto de la fórmula I tal como su uso como una sustancia farmacológica. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención el número de heteroátomos del anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos del anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1 o 2, en otra realización 2, en otra realización 1, en donde los heteroátomos del anillo pueden ser iguales o diferentes. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo saturado, con la excepción de los espiroátomos o átomos cabeza de puente.

Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo monocíclicos se derivan de, pero no se limitan a, los sistemas de anillos de azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o 1,4-dioxano:



En una realización los grupos heterocicloalquilo monocíclicos se derivan de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina:



5

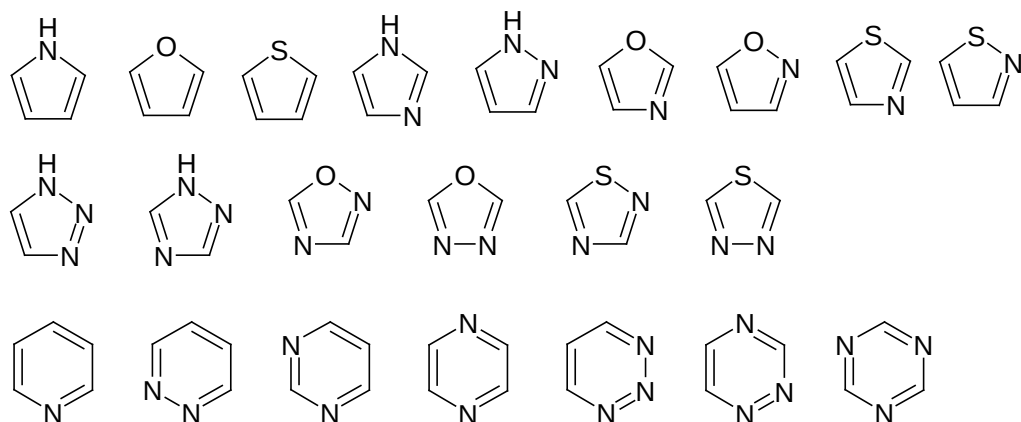
El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo aromático por separación de un hidrógeno, tal como fenilo.

- 10 El término “heteroarilo” como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos monocíclico totalmente insaturado, en el cual 1, 2 o 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los heteroátomos del anillo se eligen generalmente de N, O y S, en donde N incluye los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno ni un sustituyente. Los heteroátomos del anillo pueden estar localizados en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I tal como su uso como una sustancia farmacológica. Los radicales heteroarilo se derivan de anillos monocíclicos de 5 miembros o de 6 miembros.

20

Los ejemplos de sistemas se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas de anillos: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina o [1,3,5]triazina:

25



Los grupos como fenilo y residuos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar insustituidos o sustituidos, por ejemplo con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes iguales o diferentes que pueden estar localizados en cualquier posición. Los heterociclos aromáticos con nitrógeno que en el sistema de anillos parental llevan un átomo de hidrógeno sobre un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tal como un anillo pirrol o imidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos sobre átomos de carbono del anillo y/o sobre dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes sobre dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C_1 - C_4), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en los heterociclos aromáticos llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1 - C_4). Cuando se plantea con respecto a los átomos de nitrógeno del anillo en los heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no llevan un átomo de hidrógeno ni un sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como está presente en pirrol o imidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático, incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno ni un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo además cualquier átomo de nitrógeno del anillo en adición a los átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático como está presente en tiazol, imidazol o piridina, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son parte de un doble enlace, y aparecen como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. En general, los átomos de nitrógeno adecuados del anillo en los heterociclos aromáticos de los compuestos de la fórmula I, tal como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina, en general también pueden estar presentes en forma de N-óxido o en forma de sal cuaternaria, por ejemplo en forma de sal de N-alquilo (C_1 - C_4) tal como sal de N-metilo, en donde en una realización de la invención, el contraión de dicha sal cuaternaria es un

anión fisiológicamente aceptable que se obtiene a partir de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable.

En los grupos fenilo monosustituídos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En los grupos fenilo disustituídos, los sustituyentes se pueden localizar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituídos, los sustituyentes se pueden localizar en posición 2,3,4, en posición 2,3,5, en posición 2,3,6, en posición 2,4,5, en posición 2,4,6 o en posición 3,4,5.

Los heteroátomos del anillo se pueden localizar en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea conocido en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I, tal como su uso como una sustancia farmacológica. En una realización de la invención, no pueden estar presentes dos átomos de oxígeno del anillo en posiciones adyacentes del anillo de ningún heterociclo, en otra realización no pueden estar presentes dos heteroátomos del anillo seleccionados de oxígeno y azufre, en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los sustituyentes sobre grupos heterocíclicos se pueden localizar en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes se pueden localizar en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo el sustituyente se puede localizar en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes se pueden localizar en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

Cuando un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono del sistema parental. Por lo tanto, si un grupo CH_2 en una cadena o en un anillo está sustituido con oxo, es decir, con un átomo de oxígeno unido por un doble enlace, se convierte en un grupo CO. Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer como un sustituyente sobre un átomo de carbono en un anillo aromático tal como, por ejemplo, en un grupo fenilo.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en configuración S o sustancialmente en configuración S, o en configuración R o sustancialmente en configuración R, o en forma de una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier proporción. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereoisómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las proporciones. De esta

manera, los compuestos según la invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, tanto en forma de antípodos levorrotatorios como en forma de antípodos dextrorrotatorios, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones incluyendo los racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo sobre dobles enlaces o anillos tales como anillos de cicloalquilo, la invención incluye tanto la forma E como la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. En una realización de la invención, un compuesto que puede aparecer en dos o más formas estereoisómeras es un estereoisómero individual puro o sustancialmente puro. La preparación de estereoisómeros individuales se puede realizar, por ejemplo, mediante separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso en la síntesis de materiales de partida estereoquímicamente uniformes, o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede realizar una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede realizar en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un material de partida o de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

En el caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sales, la invención incluye también sus sales correspondientes fisiológica o toxicológicamente aceptables, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye además todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C₁-C₄), metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I, y también profármacos y derivados de los compuestos de la fórmula I que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica *in vitro* pero que se convierten *in vivo* en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo los grupos de ésteres o amidas de ácido carboxílico.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar ampliamente con otros compuestos farmacológicamente activos, tales como todos los fármacos mencionados en la Rote Liste 2014, p. ej. todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2014, capítulo 12, todos los agentes reductores de peso o supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2014, capítulo 06, todos los hipolipemiantes mencionados en la Rote Liste 2014, capítulo 58, todos los antihipertensivos mencionados en la Rote Liste 2014 capítulo 17, todos los nefroprotectores mencionados en la Rote Liste, o todos los diuréticos mencionados en la Rote Liste 2014, capítulo 36.

Las combinaciones de ingredientes activos se pueden aplicar por administración separada de los ingredientes activos al paciente o en la forma de productos de combinación en los que una pluralidad de ingredientes activos está presente en una preparación farmacéutica. Cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Se seleccionarán la cantidad del compuesto de la invención y del otro u otros ingredientes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración, con el fin de alcanzar el efecto terapéutico de combinación deseado. La administración de la combinación puede ser de manera concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye todos los ingredientes farmacéuticamente activos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluye cada una al menos uno de los ingredientes farmacéuticamente activos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado o de manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o vice versa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

La mayor parte de los ingredientes activos mencionados en lo sucesivo se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2014.

Los agentes terapéuticos que son adecuados para las combinaciones incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como:

Insulina y derivados de la insulina, por ejemplo: insulina glargina (p. ej. Lantus®), superior a 100 U/mL de insulina glargina concentrada, p. ej. 270 - 330 U/mL de insulina glargina o 300 U/mL de insulina glargina (como se describe en la EP 2387989), insulina glulisina (p. ej. Apidra®), insulina detemir (p. ej. Levemir®), insulina lispro (p. ej. Humalog®, Liprolog®), insulina degludec (p. ej. DegludecPlus®, IdegLira (NN9068)), insulina aspart y formulaciones aspart (p. ej. NovoLog®), insulina basal y análogos (p. ej. LY2605541, LY2963016, NN1436), insulina lispro PEGilada (p. ej. LY-275585), insulinas de acción prolongada (p. ej. NN1436, Insumera (PE0139), AB-101, AB-102, Sensulin LLC), insulinas de acción intermedia (p. ej. Humulin®N, Novolin®N), insulinas de acción rápida y de acción corta (p. ej. Humulin®R, Novolin®R, Linjeta® (VIAject®), insulina PH20, NN1218, HinsBet®), insulinas premezcladas, SuliXen®, NN1045, insulina plus Symlin®, PE-0139, insulina en hidrogel ACP-002, e insulinas orales, inhalables, transdérmicas y bucales o sublinguales (p. ej. Exubera®, Nasulin®, Afrezza®, insulina tregopil, insulina TPM-02, Capsulin®, Oral-lyn®, insulina oral Cobalamin®, ORMD-0801, insulina oral Oshadi, NN1953, NN1954, NN1956, VIAtab®).

También son adecuados aquellos derivados de insulina que se unen a la albúmina o a otra proteína mediante un enlace bifuncional.

5 Péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), análogos de GLP-1 y agonistas del receptor GLP-1, por ejemplo: lixisenatide (p. ej. Lyxumia®), exenatide (p. ej. exendin-4, rExendin-4, Byetta®, Bydureon®, exenatide NexP), liraglutide (p. ej. Victoza®), semaglutide, taspoglutide, albiglutide, dulaglutide, ACP-003, CJC-1134-PC, GSK-2374697, PB-1023, TTP-054, langlenatide (HM-11260C), CM-3, GLP-1 Eligen, AB-201, ORMD-0901, NN9924, NN9926, NN9927, Nodexen, Viador-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, ZP-3022, CAM-2036, DA-
10 3091, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, exenatide-XTEN (VRS-859), exenatide-XTEN + Glucagón-XTEN (VRS-859 + AMX-808) y GLP-1 y análogos de GLP-1 unidos a polímero.

Agonistas duales de GLP-1/GIP (p. ej. RG-7697 (MAR-701), MAR-709, BHM081, BHM089, BHM098).

15 Agonistas duales de los receptores de GLP-1/glucagón (p. ej. BHM-034, OAP-189 (PF-05212389, TKS-1225), TT-401/402, ZP2929, LAPS-HMOXM25, MOD-6030).

Agonistas duales de GLP-1/gastrina (p. ej. ZP-3022).

Otros compañeros de combinación adecuados son:

20

Otros péptidos gastrointestinales tales como el péptido YY 3-36 (PYY3-36) o análogos del mismo y polipéptido pancreático (PP) o análogos del mismo.

25 Agonistas o antagonistas del receptor de glucagón, agonistas o antagonistas del receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), antagonistas o agonistas inversos de grelina, xenina y sus análogos.

30 Inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-4), por ejemplo: alogliptina (p. ej. Nesina®, Kazano®), linagliptina (p. ej. Ondero®, Trajenta®, Tradjenta®, Trayenta®), saxagliptina (p. ej. Onglyza®, Komboglyze XR®), sitagliptina (p. ej. Januvia®, Xelevia®, Tesavel®, Janumet®, Velmetia®, Juvisync®, Janumet XR®), anagliptina, teneligliptina (p. ej. Tenelia®), trelagliptina, vildagliptina (p. ej. Galvus®, Galvumet®), gemigliptina, omarigliptina, evogliptina, dutogliptina, DA-1229, MK-3102, KM-223, KRP-104, PBL-1427, Pinoxacina hidrocloreto, y Ari-2243.

35

Inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio tipo 2 (SGLT-2), por ejemplo: canagliflozina, dapagliflozina, remogliflozina, etabonato de remogliflozina, sergliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, ertugliflozina, EGT-0001442, LIK-066, SBM-TFC-039, y KGA-3235 (DSP-3235).

Inhibidores duales de SGLT-2 y SGLT-1 (p. ej. LX-4211, LIK066).

Inhibidores de SGLT-1 (p. ej. LX-2761, KGA-3235) o inhibidores de SGLT-1 en combinación con fármacos anti-obesidad tales como los inhibidores de la transferencia de ácidos biliares del íleon (IBAT) (p. ej. GSK-1614235 + GSK-2330672).

5

Biguanidas (p. ej. metformina, buformina, fenformina).

Tiazolidinadionas (p. ej. pioglitazona, rosiglitazona), análogos de glitazona (p. ej. lobeglitazona).

10

Agonistas o moduladores de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR-)(alfa, gamma o alfa/gamma) (p. ej. saroglitazar (p. ej. Lipaglyn®), GFT-505), o agonistas parciales de PPAR gamma (p. ej. Int-131).

15

Sulfonilureas (p. ej. tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, Amaril®, glipizida) y meglitinidas (p. ej. nateglinida, repaglinida, mitiglinida).

Inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej. acarbosa, miglitol, voglibosa).

20

Amilina y análogos de amilina (p. ej. pramlintide, Symlin®).

Agonistas del receptor 119 acoplado a la proteína G-(GPR119) (p. ej. GSK-1292263, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ARRY-981, ZYG-19, DS-8500, HM-47000, YH-Chem1).

25

Agonistas de GPR40 (p. ej. TUG-424, P-1736, P-11187, JTT-851, GW9508, CNX-011-67, AM-1638, AM-5262).

Agonistas de GPR120 y agonistas de GPR142.

30

Agonistas de TGR5 (GPBAR1 = receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G) sistémicos o poco absorbibles (p. ej. INT-777, XL-475, SB756050).

Otros compañeros de combinación adecuados son:

35

Agentes inmunoterapéuticos para la diabetes, por ejemplo: antagonistas del receptor tipo 2 de quimiocina C-C oral (CCR-2) (p. ej. CCX-140, JNJ-41443532), antagonistas de interleucina 1 beta (IL-1 β) (p. ej. AC-201), o anticuerpos monoclonales orales (MoA) (p. ej. metalozamida, VVP808, PAZ-320, P-1736, PF-05175157, PF-04937319).

Agentes anti-inflamatorios para el tratamiento del síndrome metabólico y diabetes, por ejemplo: inhibidores del factor nuclear kappa B (p. ej. Triolex®).

5 Estimulantes de la proteína-quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK), por ejemplo: Imeglimin (PXL-008), Debio-0930 (MT-63-78), R-118.

Inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11-beta-HSD-1) (p. ej. LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585).

10 Activadores de glucocinasa (p. ej. PF-04991532, TTP-399 (GK1-399), GKM-001 (ADV-1002401), ARRY-403 (AMG-151), TAK-329, TMG-123, ZYGK1).

15 Inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa (DGAT) (p. ej. pradigastat (LCQ-908)), inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 (p. ej. trodusquemina), inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno-fosforilasa, inhibidores de fosfenol piruvato carboxicinas, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa.

20 Moduladores del transportador 4 de glucosa, agonistas del receptor 3 de somatostatina (p. ej. MK-4256).

Uno o más hipolipemiantes son también adecuados como compañeros de combinación, por ejemplo: inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-reductasa (HMG-CoA-reductasa) tales como simvastatina (p. ej. Zocor®, Inegy®, Simcor®), atorvastatina (p. ej. Sortis®, Caduet®), rosuvastatina (p. ej. Crestor®), pravastatina (p. ej. Lipostat®, Selipran®), fluvastatina (p. ej. Lescol®), pitavastatina (p. ej. Livazo®, Livalo®), lovastatina (p. ej. Mevacor®, Advicor®), mevastatina (p. ej. Compactin®), rivastatina, cerivastatina (Lipobay®), fibratos tales como bezafibrato (p. ej. Cedur® retard), ciprofibrato (p. ej. Hyperlipen®), fenofibrato (p. ej. Antara®, Lipofen®, Lipanthyl®), gemfibrozilo (p. ej. Lopid®, Gevilon®), etofibrato, simfibrato, ronifibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido nicotínico y sus derivados (p. ej. niacina, incluyendo las formulaciones de niacina de liberación retardada), agonistas del receptor 1 de ácido nicotínico (p. ej. GSK-256073), agonistas de PPAR-delta, inhibidores de acetil-CoA-acetiltransferasa (ACAT) (p. ej. avasimibe), inhibidores de la absorción de colesterol (p. ej. ezetimibe, Ezetrol®, Zetia®, Liptruzet®, Vytorin®, S-556971), sustancias de unión a ácidos biliares (p. ej. colestiramina, colesevelam), inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) (p. ej. GSK-2330672, LUM-002), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomiales (MTP) (p. ej. lomitapide (AEGR-733), SLx-4090, granotapide), moduladores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (p. ej. alirocumab (REGN727/SAR236553), AMG-145, LGT-209, PF-04950615,

25

30

35

MPSK3169A, LY3015014, ALD-306, ALN-PCS, BMS-962476, SPC5001, ISIS-394814, 1B20, LGT-210, 1D05, BMS-PCSK9Rx-2, SX-PCK9, RG7652), reguladores por incremento del receptor de LDL, por ejemplo agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea selectiva del hígado (p. ej. eprotirome (KB-2115), MB07811, sobetirome (QRX-431), VIA-3196, ZYT1), compuestos que aumentan el HDL tales como: inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) (p. ej. anacetrapib (MK0859), dalcetrapib, evacetrapib, JTT-302, DRL-17822, TA-8995, R-1658, LY-2484595, DS-1442), o inhibidores duales de CETP/PCSK9 (p. ej. K-312), reguladores de la casette de unión a ATP (ABC1), moduladores del metabolismo de lípidos (p. ej. BMS-823778, TAP-301, DRL-21994, DRL-21995), inhibidores de la fosfolipasa A2 (PLA2) (p. ej. darapladib, Tyrisa®, varespladib, rilapladib), mejoradores de ApoA-I (p. ej. RVX-208, CER-001, MDCO-216, CSL-112), inhibidores de la síntesis de colesterol (p. ej. ETC-1002), moduladores del metabolismo de lípidos (p. ej. BMS-823778, TAP-301, DRL-21994, DRL-21995) y ácidos grasos omega-3 y sus derivados (p. ej. icosapent-etilo (AMR101), Epanova®, AKR-063, NKPL-66, PRC-4016, CAT-2003).

Otros compañeros de combinación adecuados son una o más sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, tales como por ejemplo:

bromocriptina (p. ej. Cycloset®, Parlodel®), fentermina y formulaciones o combinaciones de fentermina (p. ej. Adipex-P, Ionamin, Qsymia®), benzfetamina (p. ej. Didrex®), dietilpropion (p. ej. Tenuate®), fendimetrazina (p. ej. Adipost®, Bontril®), bupropion y combinaciones (p. ej. Zyban®, Wellbutrin XL®, Contrave®, Empatic®), sibutramina (p. ej. Reductil®, Meridia®), topiramato (p. ej. Topamax®), zonisamida (p. ej. Zonegran®), tesofensina, antagonistas opioides tales como naltrexona (p. ej. Naltrexin®, naltrexona + bupropion), antagonistas del receptor 1 cannabinoide (CB1) (p. ej. TM-38837), antagonistas de la hormona de concentración de melanina (MCH-1) (p. ej. BMS-830216, ALB-127158(a)), agonistas y agonistas parciales del receptor MC4 (p. ej. AZD-2820, RM-493), antagonistas del neuropéptido Y5 (NPY5) o NPY2 (p. ej. velneperit, S-234462), agonistas de NPY4 (p. ej. PP-1420), agonistas del receptor beta-3-adrenérgico, leptina o miméticos de leptina, agonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina 2c (5HT2c) (p. ej. lorcaserin, Belviq®), pramlintide/metreleptina, inhibidores de lipasa tales como cetilistat (p. ej. Cametor®), orlistat (p. ej. Xenical®, Calobalin®), inhibidores de la angiogénesis (p. ej. ALS-L1023), antagonistas de betahistidina e histamina H3 (p. ej. HPP-404), inhibidores de AgRP (proteína relacionada con agouti) (p. ej. TTP-435), inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina (p. ej. Fluctine®), duloxetina (p. ej. Cymbalta®), inhibidores duales o triples de absorción de monoamina (recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina) tales como sertralina (p. ej. Zoloft®), tesofensina, inhibidores de metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) (p. ej. beloranib), y oligonucleótidos antisentido frente a la

producción del receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) (p. ej. ISIS-FGFR4Rx) o péptido 1 dirigido a prohibitina (p. ej. Adipotide®).

Además, son adecuadas combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial, en la cardiopatía crónica o en la aterosclerosis, por ejemplo: son adecuados los donadores de óxido nítrico, antagonistas de AT1 o antagonistas del receptor de angiotensina II (AT2) tales como telmisartan (p. ej. Kinzal®, Micardis®), candesartan (p. ej. Atacand®, Blopress®), valsartan (p. ej. Diovan®, Co-Diovan®), losartan (p. ej. Cosaar®), eprosartan (p. ej. Teveten®), irbesartan (p. ej. Aprovel®, CoAprovel®), olmesartan (p. ej. Votum®, Olmetec®), tasosartan, azilsartan (p. ej. Edarbi®), bloqueantes duales del receptor de angiotensina (ARBs duales), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), activadores de ACE-2, inhibidores de renina, inhibidores de prorenina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), bloqueantes del receptor de endotelina (ET1/ETA), antagonistas de endotelina, diuréticos, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, alfa-bloqueantes, antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, beta-bloqueantes, mezcla de alfa-/beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, bloqueantes de los canales de calcio (CCBs), formulaciones nasales del bloqueante de los canales de calcio diltiazem (p. ej. CP-404), mineralocorticoides/CCBs duales, antihipertensivos con acción central, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la aminopeptidasa A, inhibidores de vasopéptidos, inhibidores duales de vasopéptidos tales como inhibidores de neprilisina-ACE o inhibidores de neprilisina-ECE, inhibidores que actúan dualmente sobre el receptor AT-neprilisina, antagonistas duales de AT1/ETA, rompedores del producto final de glicación avanzada (AGE), renalasa recombinante, vacunas contra la hipertensión tales como vacunas anti-RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona), vacunas AT1 o AT2, fármacos basados en la farmacogenómica de la hipertensión tales como moduladores de polimorfismos genéticos con respuesta antihipertensiva, inhibidores de la agregación de trombocitos, y otros o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o una de sus sales fisiológicamente aceptables combinados con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como un compañero de combinación, para preparar un medicamento que es adecuado para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden ser afectadas por la unión al GPR119 y la modulación de su actividad. Esta es preferiblemente una enfermedad en el contexto del síndrome metabólico, en particular una de las enfermedades o afecciones listadas anteriormente, más particularmente diabetes u obesidad o complicaciones de las mismas.

El uso de los compuestos según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en combinación con una o más sustancias activas, puede tener lugar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

- 5 El uso del compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa, puede tener lugar simultáneamente o en horario escalonado, pero particularmente dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se dan juntas al paciente; si se utilizan en tiempo escalonado, las dos sustancias activas se administran al paciente en un periodo
10 menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

En consecuencia, en otro aspecto, esta invención se refiere a un medicamento que comprende compuestos según la invención o una sal fisiológicamente aceptable de dichos compuestos y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como
15 compañeros de combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Los compuestos según la invención, o sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, y la sustancia activa adicional a combinar con ellos, pueden estar presentes
20 ambos juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o una cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el denominado kit de partes.

Los compuestos según la invención se pueden administrar a los animales, en particular a
25 los mamíferos incluyendo los seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas uno con otro, o en la forma de composiciones farmacéuticas. La administración se puede realizar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones incluyendo soluciones acuosas,
30 alcohólicas y oleosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, o para perfusión, en particular soluciones acuosas.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de unidades separadas, por ejemplo cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de la fórmula I; como polvos o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Así, se puede preparar, por ejemplo, un comprimido por compresión o por moldeo de polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos por compresión se pueden producir comprimiendo el compuesto en una forma que fluye libremente tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea apropiado mezclados con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno o más agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y que ha sido humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de la fórmula I con un saborizante, típicamente sacarosa, y goma arábiga o goma tragacanto, y pastillas que contienen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada, especialmente las formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico, también están dentro del marco de la invención. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están, preferiblemente, en la forma de supositorios de una sola dosis. Se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor propuesto. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden producir preferiblemente mezclando el compuesto con agua y

haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo.

5 Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de pomadas, cremas, tinturas, pulverizaciones, polvos o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación, por ejemplo, en la forma de pulverizaciones nasales o mezclas en aerosol o, formas tales como microcápsulas, implantes o bastoncillos.

10

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están preferiblemente en la forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos utilizados pueden ser vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente
15 está presente en una concentración de 0,1 a 15 % en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2 %.

20

Es posible también la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso transdérmico pueden estar en la forma de parches sencillos, que son adecuados para un estrecho contacto a largo plazo con la epidermis del paciente. Dichos parches contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que se tampona, cuando es apropiado, disuelto y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es de aproximadamente 1 % a 35 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una opción particular es que el
25 ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

30

Los compuestos según la invención se pueden usar adicionalmente en sistemas para administración local del fármaco, por ejemplo en endoprótesis vasculares recubiertas para prevenir o reducir la reestenosis asociada con endoprótesis vasculares o por medio de su aplicación local mediante un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

35

La dosis de los compuestos según la invención para alcanzar el efecto terapéutico deseable depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso que se pretende, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria normalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (normalmente entre 3 mg y 50 mg) al día y por kilogramo de masa corporal, por ejemplo 3--10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se

puede administrar de forma adecuada como una perfusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones de perfusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 100 ng, típicamente de 1 ng a 100 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo.

5 Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis unitaria, que se pueden administrar por vía oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes, los compuestos de la fórmula I por sí mismos se pueden usar como tal compuesto,

10 pero preferiblemente están presentes con un vehículo compatible en la forma de una composición farmacéutica. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición, y que no sea nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis individual, por

15 ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso del ingrediente activo. Así mismo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con

20 vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por los que se pueden obtener los compuestos y que se resumen a continuación.

25 **Abreviaturas**

Las abreviaturas dentro de este documento tienen sus significados comunes a menos que se defina aquí otra cosa. Una lista de ejemplos de las abreviaturas utilizadas, se puede encontrar a continuación.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
amu	unidad de masa atómica
atm	atmósfera (unidad de presión, 101325 Pa)
BSA	albúmina de suero bovino
cAMP	adenosina monofosfato cíclico
cat.	catalizador / catalizado
CDI	carbonil-diimidazol
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropil-etil-amina

Abreviatura	Significado
DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	difenilfosfinoferroceno
EA	acetato de etilo
EC ₅₀	concentración que causa el 50 % de la respuesta máxima
EDCI	etil-dimetilaminopropil-carbodiimida
ESI	ionización por electronebulización
FA	ácido fórmico
FCS	suero de ternera fetal
GPR119	receptor 119 acoplado a proteína G
h	hora(s)
Hal	halógeno (átomo)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
HBSS	solución salina tamponada de Hank
HEK 293	riñón embrionario humano 293
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil -etanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
HTRF	fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
IBMX	1-metil-3-(2-metilpropil)-7H-purin-2,6-diona
LCMS	cromatografía de líquidos acoplada a espectroscopía de masas
LG	grupo saliente
MeCN	cianuro de metilo (acetónitrilo)
min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masas
MTBE	metil- <i>terc</i> -butil-éter
NMP	N-metil-pirrolidin-2-ona
NMR	resonancia magnética nuclear (espectro)
PBS	suero salino tamponado con fosfato
PE	éter de petróleo
PMBCl	cloruro de para-metoxibencilo
Tr	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
SGC	cromatografía en gel de sílice
SiO ₂	gel de sílice (para cromatografía)
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TM	metal de transición
TMS	tetrametilsilano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
Ts	para-tolilsulfonilo
UV	ultravioleta (espectro)

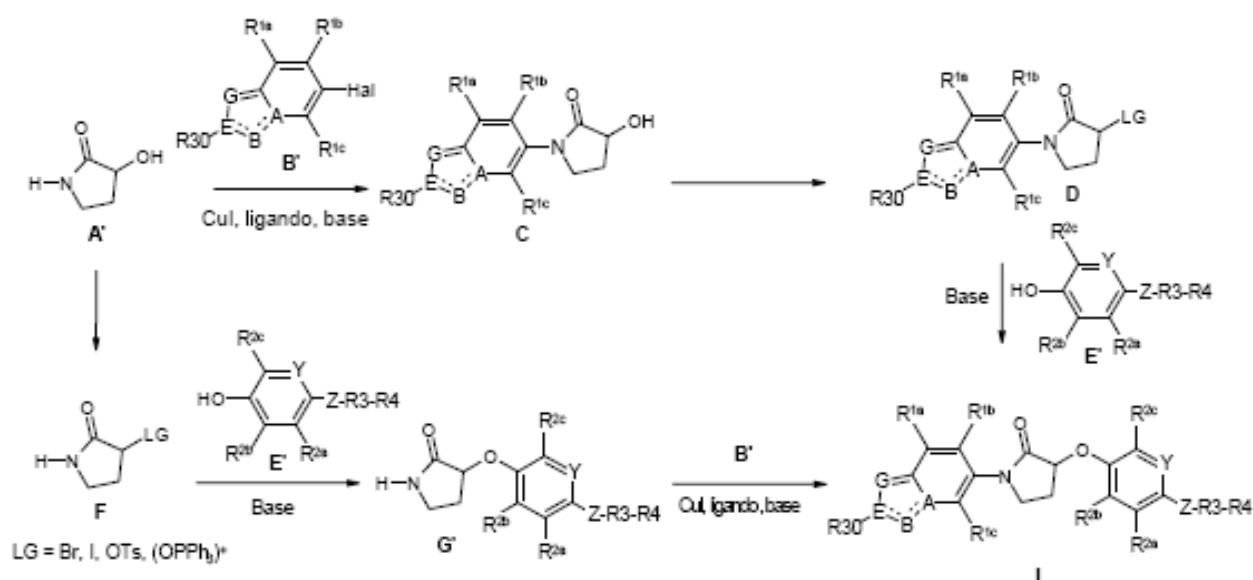
Métodos sintéticos

Las variables en las fórmulas de los esquemas representan restos como se han definido antes a menos que se den otros significados.

Descripciones detalladas de los procedimientos típicos a los que se hace referencia en esta sección se pueden encontrar en la sección de los Ejemplos.

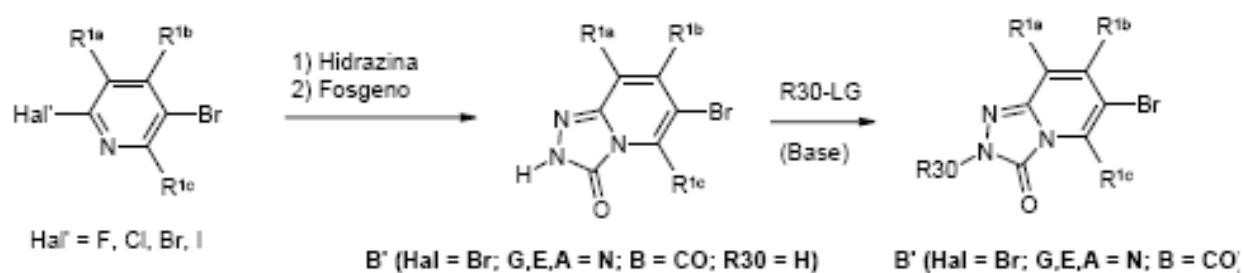
- 5 Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I se pueden preparar combinando procedimientos sintéticos conocidos. En un primer método la 3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (A') (comercialmente disponible como mezcla racémica y en ambas formas enantiómeras) se acopla con haluros de arilo B' (típicamente Hal es Br o I) para obtener los intermedios C. Un ejemplo de las condiciones de acoplamiento adecuadas (CuI, *N,N*-dimetil-etano-1,2-
- 10 diamina, carbonato de cesio) se puede encontrar en el procedimiento típico 1. La conversión del grupo hidroxi en C en un grupo saliente adecuado (LG es por ejemplo Br, I, OTs o OPPh₃⁺) se puede conseguir con diferentes reactivos bien conocidos (p. ej. PPh₃/I₂, PPh₃/CBr₄, PPh₃/DIAD o TsCl/NEt₃) que proporcionan los intermedios D, que se pueden aislar o se pueden hacer reaccionar sin aislamiento con bloques de construcción de
- 15 hidroxi-arilo de tipo E' utilizando una base apropiada (p. ej. Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH). Por ejemplo las condiciones del procedimiento típico 3 se pueden aplicar para acoplar los intermedios C y E para obtener los compuestos I.
- Un segundo método para sintetizar los compuestos I parte de una pirrolidin-2-ona sustituida con un grupo saliente (LG) en la posición 3 (estructuras F), que se puede
- 20 preparar haciendo reaccionar A' con los reactivos mencionados antes. Se conocen otros procedimientos para preparar las estructuras F (p. ej. ciclación, promovida por una base, de 2,4-dibromo-butiramida). Los intermedios F se pueden aislar o generar *in situ* para reaccionar con los hidroxi-arilos E' (típicamente en presencia de una base como se ha descrito antes) para dar los intermedios G'. Como una etapa final, por ejemplo el
- 25 acoplamiento, catalizado con cobre, con haluros de arilo B' proporciona los compuestos I deseados (esquema 1).

Esquema 1.



Los haluros de arilo B' o son comerciales o se obtienen por procedimientos sintéticos conocidos. Por ejemplo las 6-bromo-2H-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-onas (intermedios B' en los que Hal = Br; G, E, A = N; B = CO) se pueden preparar por reacción de ciclación de (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazinas eventualmente sustituidas, obtenidas por ejemplo a partir de 5-bromo-2-halo-piridinas e hidrazina, con fosgeno o equivalentes de fosgeno como CDI. La alquilación, por ejemplo con el grupo saliente R30, da acceso a otros intermedios B' (Hal = Br; G, E, A = N; B = CO) como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2.

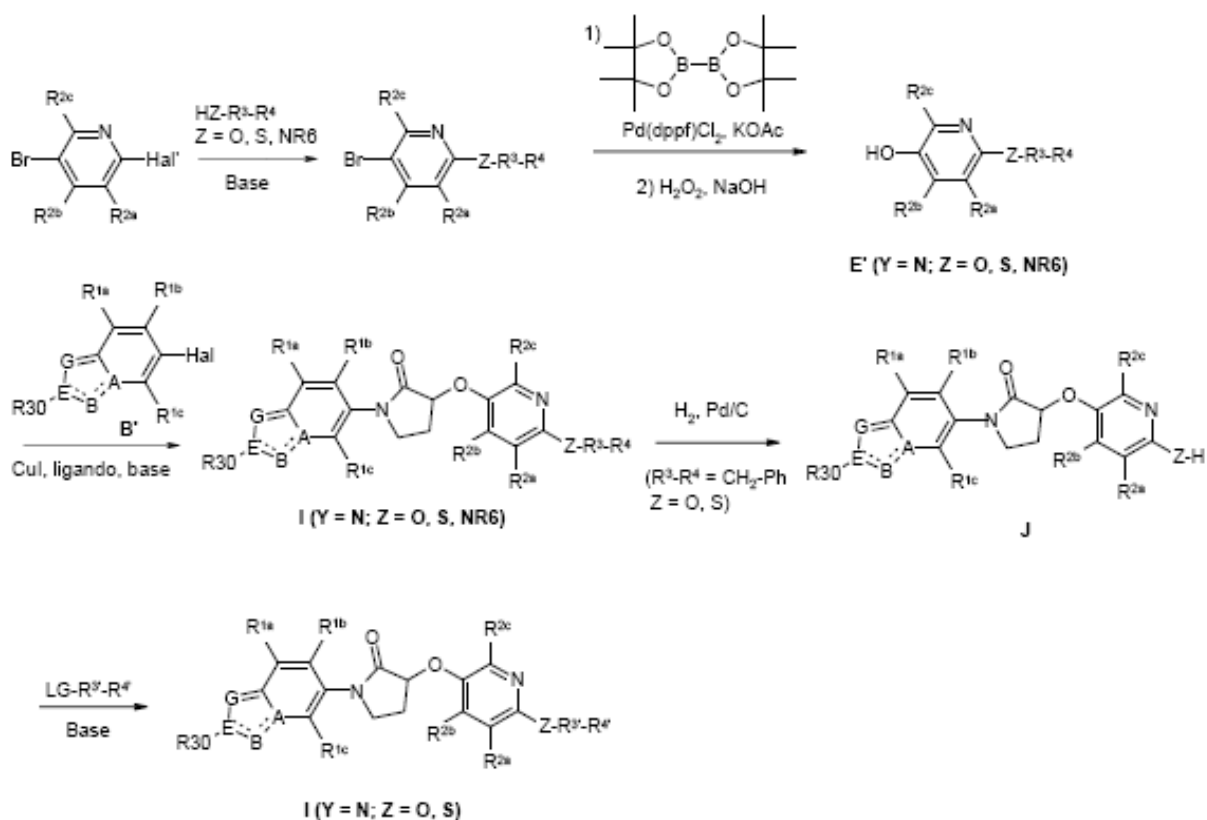


Ciertos compuestos I (Y = N; Z = O, S, NR6) se pueden preparar mediante acoplamiento de haluros de arilo B' con hidroxi-piridinas E' (Y = N; Z = O, S, NR6). Dichas hidroxi-piridinas E' se pueden preparar por desplazamiento de un haluro (F, Cl, Br o I) en la posición 2 de 5-bromo-2-halo-piridinas, que están sustituidas con R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, utilizando nucleófilos del tipo HZ-R³-R⁴ (Z = O, S, NR6) seguido por la conversión del sustituyente 5-bromo en un grupo hidroxilo (p. ej. por oxidación de un grupo boronato introducido por acoplamiento, catalizado por paladio, con bis-pinacolato-diboro). Véase el procedimiento típico 6 como ejemplo de las condiciones para la reacción de desplazamiento nucleófilo, el procedimiento típico 5 como un ejemplo de las condiciones de oxidación de boronato, el procedimiento típico 4 como un ejemplo de las condiciones para instalar un grupo boronato y el esquema 3 para ilustración del método global.

Un grupo bencilo (R³-R⁴ = CH₂-Ph) en los compuestos I (Y = N, Z = O, S) se puede escindir por ejemplo por hidrogenólisis para proporcionar los intermedios J, que pueden ser alquilados por LG-R^{3'}-R^{4'}, R^{3'} y R^{4'} que se definen como R³ y R⁴, respectivamente, para dar los compuestos I (Y = N; Z = O, S).

Por ejemplo, la estructura J puede ser una 2-hidroxi-piridina (Z = O), que se puede alquilar en condiciones de Mitsunobu (PPh₃/DIAD; véase por ejemplo el procedimiento típico 3) partiendo de alcoholes HO-R^{3'}-R^{4'}. La trifenilfosfina se puede introducir en la reacción como polímero. DIAD puede ser reemplazado por otros azodicarboxilatos (p. ej. DEAD).

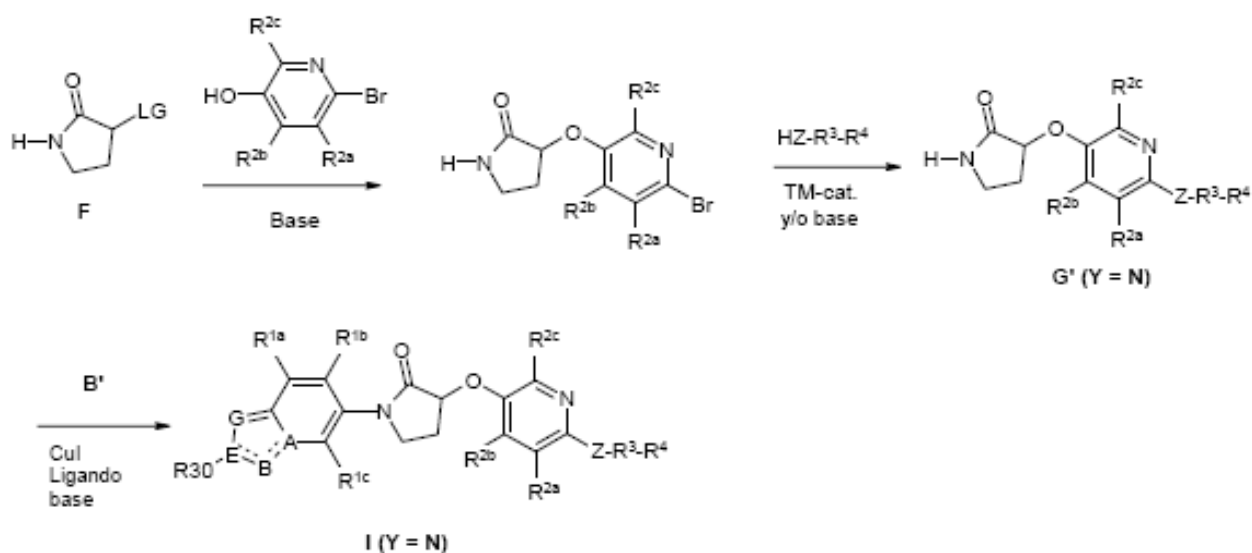
Esquema 3.



Otros compuestos particulares de la invención se pueden preparar por reacción de hidroxipirrolidinonas C con 6-bromo-piridin-3-oles en condiciones de Mitsunobu y subsiguiente reemplazamiento, catalizado por un metal de transición, del átomo de Br por Z-R³-R⁴.

La variación del orden de las etapas en la secuencia sintética proporciona otros métodos para preparar los compuestos I. Por ejemplo se puede hacer reaccionar los intermedios F con 6-bromo-piridin-3-oles y posteriormente el sustituyente bromo puede ser reemplazado por Z-R³-R⁴ para dar los intermedios G' (Y = N). En una última etapa, el acoplamiento con haluros de arilo B' proporciona de nuevo los compuestos I (Y = N) como se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4.



- 5 Otros compuestos de la fórmula I (p. ej. con $R_{30} = \text{CH}_2\text{COOH}$) se pueden obtener por escisión de la funcionalidad éster en las estructuras I ($R_{30} = \text{CH}_2\text{COO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)). También se proporcionan otros compuestos I ($R_{30} = \text{CH}_2\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$) por la reacción de dichos ácidos con aminas de la estructura $\text{HNR}_{14}\text{R}_{15}$ utilizando por ejemplo EDCI como reactivo de acoplamiento (véase el procedimiento típico 7 para ejemplo de las
- 10 condiciones).

Métodos analíticos

- Los ejemplos se caracterizaron por métodos analíticos estándar. Esto incluye al menos dos métodos (p. ej. seleccionados de HPLC, MS, $^1\text{H-NMR}$). En particular, los datos de MS
- 15 y HPLC se obtuvieron por HPLC/MS (LCMS) analíticas combinadas. Por ejemplo se utilizaron los siguientes métodos LCMS.

Método A

- Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm, 1,7 μm ; fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,05 %): (MeCN + FA al 0,035 %) 98:2 (0 min) a 5:95 (2 min) a 5:95 (2,6 min) a 95:5 (2,7 min) a
- 20 95:5 (3 min); caudal: 0,9 mL/minuto; temperatura: 55 $^\circ\text{C}$; método de ionización: ES^+ ; longitud de onda UV: 220 nm.

Método B

- Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm, 1,7 μm ; fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,05 %): (MeCN + FA al 0,035 %) 95:5 (0 min) a 5:95 (2 min) a 5:95 (2,6 min) a 95:5 (2,7 min) a
- 25 95:5 (3 min); caudal: 0,9 mL/minuto; temperatura: 55 $^\circ\text{C}$; método de ionización: ES^+ ; longitud de onda UV: 220 nm.

Método C

- Columna: Waters XBridge C18 4,6*50 mm, 2,5 μm , fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,1 %): (MeCN + FA al 0,1 %) 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3

(5,2 min) a 97:3 (6,5 min); caudal: 0,9 mL/minuto; temperatura: 55 °C; método de ionización: ES⁺; longitud de onda UV: 220 nm.

En general, los datos de HPLC se representan por el tiempo de retención (Tr; en min); Los datos MS se dan como el número másico observado (m/z) del ion [M+H]⁺ (si está presente) y los datos de ¹H-NMR se registran mediante listas de desplazamientos químicos δ (en ppm con respecto a TMS) de las señales observadas (el número de átomos de hidrógeno se determinó utilizando el área bajo la respectiva señal; la multiplicidad de señales se caracteriza como sigue: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, dt = doblete de tripletes, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho; las constantes de acoplamiento *J* se dan en Hertzios (Hz)). Se utilizaron disolventes deuterados para la espectroscopia NMR.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son realizaciones particulares de la invención. Ellos ilustran parcialmente el alcance de la invención sin limitarla.

Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique otra cosa.

Los ejemplos se prepararon, aislaron y analizaron por los procedimientos y métodos dados. Alternativamente se pueden preparar por los métodos sintéticos generales detallados antes. Variaciones adicionales de los procedimientos sintéticos pueden ser propuestas por los expertos en la técnica.

Cuando los compuestos de ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por HPLC preparativa sobre un material en columna de fase inversa y, como es habitual, el eluyente era una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron en parte en la forma de su sal de adición con TFA, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos dados como ejemplo y en sus fórmulas estructurales, no se especifica el contenido de dicho TFA presente.

Preparación de los Ejemplos 1

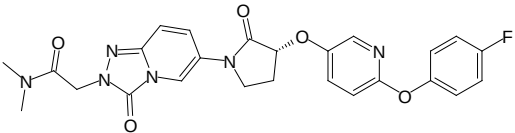
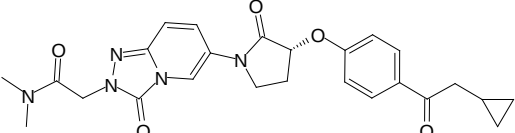
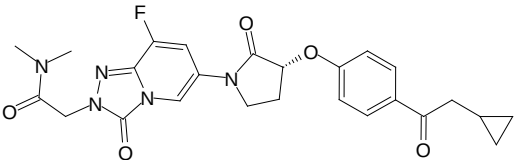
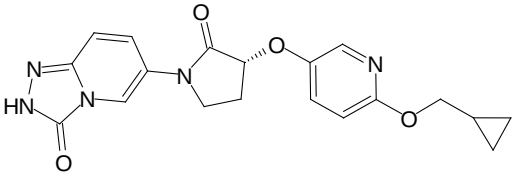
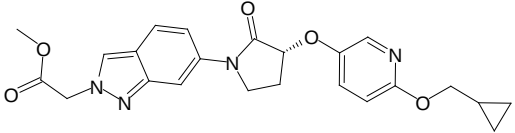
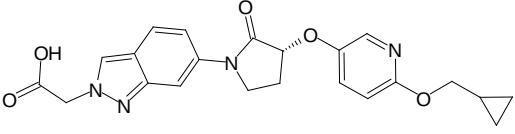
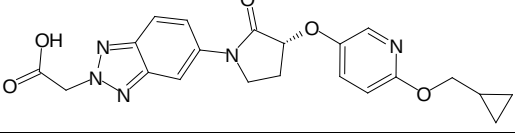
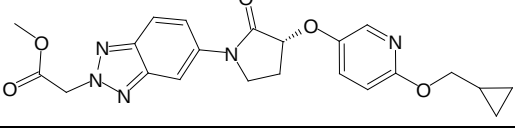
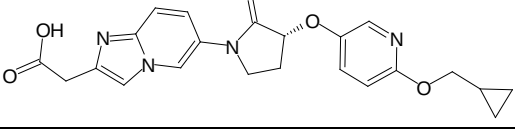
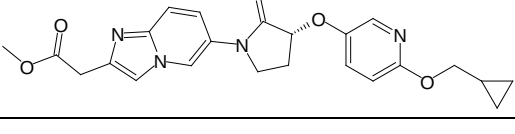
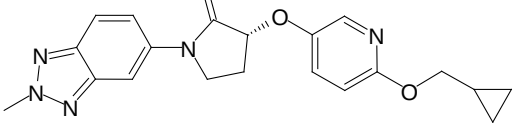
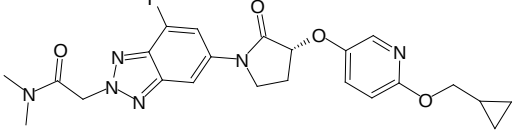
Ejemplo 1-01 (Procedimiento típico 1)

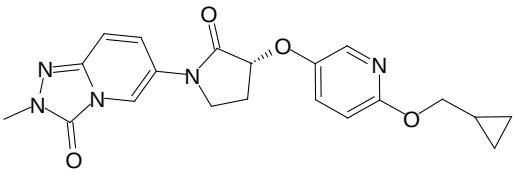
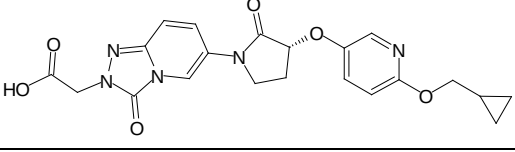
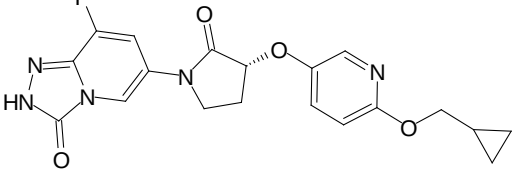
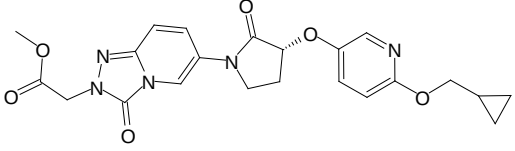
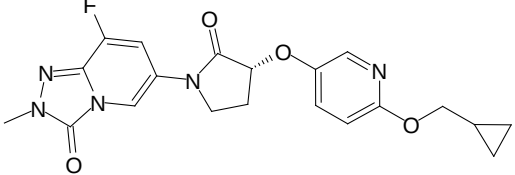
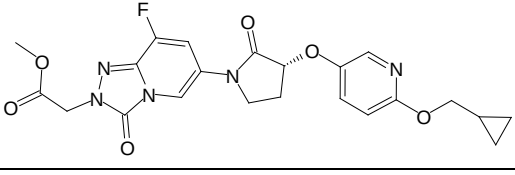
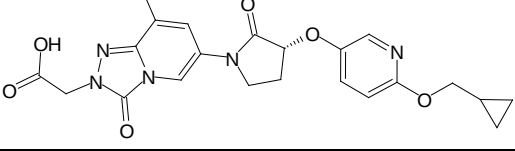
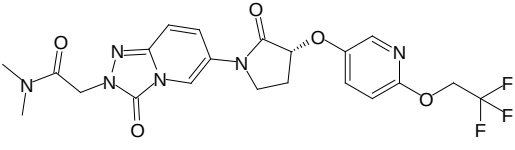
A una mezcla de 6-bromo-2-ciclopropil-[1, 2, 4]triazolo[1,5-a]piridina (77 mg), (R)-3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona (80 mg) y 1,4-dioxano (1 mL) se añadió N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (243 µL) y carbonato de cesio (262 mg). Se purgó la mezcla durante 5 minutos con un flujo de argón y se añadió CuI (4,3 mg). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para obtener el ejemplo 1-01.

Siguiendo esencialmente el procedimiento típico 1, se prepararon los Ejemplos 1 de la Tabla 1 utilizando los respectivos bromuros de arilo y pirrolidinonas sustituidas en 3.

Tabla1.

Ejemplo	Estructura	LCMS Método	Tr [min]	ESI+ m/z [amu]
1-01		A	1,78	406,4
1-02		A	1,51	366,1
1-03		A	1,22	365,1
1-04		A	1,67	467,3
1-05		A	1,42	366,1
1-06		A	1,60	424,4
1-07		A	1,73	438,3
1-08		A	1,74	424,3
1-09		A	1,52	467,5
1-10		A	1,64	440,1

Ejemplo	Estructura	LCMS Método	Tr [min]	ESI+ m/z [amu]
1-11		A	1,59	507,2
1-12		B	1,72	478,2
1-13		B	1,78	496,1
1-14		B	1,49	382,1
1-15		A	1,69	437,2
1-16		A	1,59	423,2
1-17		A	1,56	424,2
1-18		A	1,72	438,3
1-19		C	2,86	423,2
1-20		A	1,33	437,3
1-21		A	1,70	380,3
1-22		A	1,68	469,2

Ejemplo	Estructura	LCMS Método	Tr [min]	ESI+ m/z [amu]
1-23		A	1,50	396,2
1-24		A	1,45	440,2
1-25		A	1,52	400,2
1-26		A	1,56	454,2
1-27		A	1,67	414,2
1-28		A	1,64	472,1
1-29		A	1,53	458,1
1-30		B	1,56	495,1

Ocasionalmente se obtuvieron ácidos carboxílicos (p. ej. los Ejemplos 1-06, 1-16, 1-17, 1-19, 1-24 y 1-29 respectivamente) como productos adicionales a partir de la mezcla de reacción debido a la hidrólisis (parcial) del éster (por ejemplo en la reacción de 2-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetato de metilo, 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo, 2-(6-bromo-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo, 2-(6-bromo-2H-indazol-2-il)acetato de metilo, 2-(5-bromo-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)acetato de metilo, 2-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo, 2-(6-bromo-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo y 2-(6-bromo-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo, respectivamente, con

(*R*)-3-[6-(2-ciclopropil-metoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona según el procedimiento típico 1). Los ácidos carboxílicos obtenidos se pueden convertir en ésteres metílicos (p. ej. los Ejemplos 1-07, 1-08, 1-15, 1-18, 1-20, 1-26 y 1-28 respectivamente) disolviendo el ácido respectivo en DCM (5 mL/mmol) y metanol (0,5 mL/mmol) y por adición de TMSCHN₂ (1,5 equivalentes). Una vez que ha cesado el desprendimiento de gas, se evapora la mezcla de reacción para obtener el éster metílico deseado (procedimiento típico 2).

Preparación de pirrolidin-2-onas sustituidas en 3

(*R*)-3-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona (procedimiento típico 3)

A una mezcla de THF (200 mL) y DCM (100 mL) bajo argón se añadió trifenilfosfina (polímero, 1,8 mmol/g, 20 g). Se añadió DIAD (8,87 g). Después de 5 minutos se añadieron (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (3,1 g) y 6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-ol (6,0 g). Después de 30 minutos se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH 15:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 289 [M+H]⁺.

6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-ol

Una mezcla de 6-bromo-piridin-3-ol (8,0 g), 4-fluorofenol (15,5 g) y carbonato de cesio (30 g) se calentó a 170 °C durante 6 horas. Una vez que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se distribuyó entre agua y MTBE. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía (SiO₂; EA/heptano 1:1,5) para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 206 [M+H]⁺.

(*R*)-3-[6-(2-Ciclopropil-metoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

A una mezcla de (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (3,00 g), 6-(2-ciclopropil-metoxi)-piridin-3-ol (4,90 g), trifenilfosfina (polímero, 8,56 g), DCM (30 mL) y THF (50 mL), se añadió DIAD (6,60 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. Después de 12 horas se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por SGC (eluyente: EA/MeOH 9:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 249 [M+H]⁺.

6-Ciclopropilmetoxi-piridin-3-ol (procedimiento típico 4)

Una mezcla de 5-bromo-2-ciclopropilmetoxi-piridina (8,00 g), bis(pinacolato)diboro (8,91 g) y 1,4-dioxano (53 mL) se purgó con argón. Se añadieron acetato de potasio (3,44 g) y Pd(dppf)Cl₂ (2,57 g) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 1 hora mediante irradiación de microondas. Se filtró la mezcla y se diluyó el filtrado con EA, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el residuo por SGC (eluyente: EA/heptano 1:6) para obtener el boronato crudo. MS ESI⁺: m/z = 276 [M+H]⁺.

Procedimiento típico 5

El boronato anterior se disolvió en THF (60 mL). Se añadió NaOH acuoso (5 M) a 0 °C. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua, 30 mL). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se extrajo la mezcla con

MTBE. Se ajustó la fase acuosa a pH 3-4 por adición de HCl diluido y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del subtítulo. MS ESI^+ : $m/z = 166$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-piridina (procedimiento típico 6)

5 A una mezcla de 2-ciclopropil-metanol (6,15 g) y DMF (12 mL) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,5 g) a 0 °C. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con DMF (5 mL) y se añadió lentamente 5-bromo-2-fluoro-piridina (6,00 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se calentó la mezcla a 130 °C durante 1 hora por irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con EA y se lavó con agua (3 x). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo por SGC para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI^+ : $m/z = 228$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (R)-3-(4-(2-Ciclopropilacetil)fenoxi)pirrolidin-2-ona

Una solución de 2-ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)etanona (1,1 g), (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (947 mg), PPh_3 (2,78 g) y DIAD (2,15 g) en THF (5 mL), se agitó a 4 °C durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EA (200 mL), y se lavó con agua (100 mL x 2) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 50:1 para obtener el compuesto del título. MS ESI^+ : $m/z = 260$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)etanona

25 A una solución de 1-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)fenil)-2-ciclopropiletanona (3,8 g) en THF (50 mL) se añadió una solución de TBAF (6,65 g) en THF (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en EA (100 mL), se lavó con HCl (0,5 N, 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 200:1 para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI^+ : $m/z = 177$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(*Terc*-butildimetilsililoxi)fenil)-2-ciclopropiletanona

35 A una solución de (4-bromofenoxi)(*terc*-butil)dimetilosilano (3,15 g) en THF (20 mL) se añadió una solución de *t*-BuLi (6,8 mL, 10,9 mmol) gota a gota a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a -78 °C y después se añadió lentamente una solución de 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (1,3 g) en THF seco (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (100 mL) y los productos volátiles se separaron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EA (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con

salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 291 [M+H]⁺.

(4-Bromofenoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano

5 A una solución de 4-bromofenol (5 g) en DMF (25 mL) se añadieron *terc*-butilclorodimetilsilano (5 g) e imidazol (5 g) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 3 horas y después se vertió sobre agua (200 mL). Se extrajo la mezcla con Et₂O (80 mL x 3). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL x 4), HCl (1 N, 30 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida para obtener el
10 compuesto del subtítulo.

2-Ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución en agitación de ácido 2-ciclopropilacético (1 g) en DCM (30 mL) se añadió CDI (1,86 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió hidrocloreuro de O,N-dimetilhidroxilamina (1,07 g). Se agitó
15 la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (100 mL) y se extrajo después con DCM (30 mL x 3). Se lavó la fase orgánica con agua (50 mL), HCl (1 N, 30 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración se separó el disolvente a presión reducida para obtener el
20 compuesto del subtítulo.

(R)-3-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

Seguendo el procedimiento típico 3, la reacción de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ol con (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona proporcionó el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 277 [M+H]⁺.

25 6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-ol

Seguendo los procedimientos típicos 4 y 5, la conversión de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en boronato y la oxidación proporcionaron el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 194 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)piridina

30 Seguendo el procedimiento típico 6, la reacción de 5-bromo-2-fluoro-piridina con 2,2,2-trifluoroetanol proporcionó el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 256 [M+H]⁺.

Preparación de bromuros de arilo

6-Bromo-2-ciclopropil-[1, 2, 4]triazolo[1,5-a]piridina

35 Una mezcla de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 5-bromo-1,2-diamino-piridinio (3,0 g) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (1,6 g) en piridina (20 mL), se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se evaporó el disolvente y el residuo naranja se disolvió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del

disolvente, el residuo resultante se purificó en cromatografía de columna (gel de sílice, PE: EA = 5: 1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 238 [M+H]⁺.

2,4,6-Trimetil-bencenosulfonato de 5-bromo-1,2-diamino-piridinio

Una solución de O-mesitilsulfonil-hidroxilamina (6,33 g) en CHCl₃ (200 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió 5-bromo-piridin-2-ilamina (9,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se completó la reacción, se aisló el precipitado por filtración, y se secó a vacío.

2-(6-Bromo-1-metil-3-oxoimidazo[1,5-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(1-(5-bromopiridin-2-il)etilamino)acetato de metilo (2,9 g) y N,N-dietilbencenamina (5,86 g) en tolueno (50 mL), se añadió trifosgeno (4,72 g) en porciones a 0 °C. Se calentó la suspensión a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y después se sofocó la mezcla con agua (150 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 99:1 para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 299 [M+H]⁺.

2-(1-(5-Bromopiridin-2-il)etilamino)acetato de metilo

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina (3 g) en DMF (20 mL) se añadió K₂CO₃ (2,1 g) y 2-bromoacetato de metilo (2,3 g) a temperatura ambiente y se agitó la suspensión durante 3 horas y después se vertió la mezcla sobre agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (40 mL x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 99:1 para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 273 [M+H]⁺.

1-(5-Bromopiridin-2-il)etanamina

A una solución en agitación de 5-bromopicolinonitrilo (10 g) en THF seco (150 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (20 mL, 3 M en THF) a -20 °C. Después de la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Se trató después la mezcla de reacción con MeOH (200 mL) y NaBH₄ (4 g). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas y después se vertió sobre una solución de NaOH en agua (200 mL, 1 M). Se separó el disolvente orgánico a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EA (100 mL x 3). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 99:1 para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 201 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetato de metilo

Una mezcla de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 5-bromo-1,2-diamino-piridinio (2,8 g) y éster metílico del ácido clorocarbonil-acético (2,2 g) en piridina (25 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se separaron los productos volátiles. Se disolvió el residuo naranja en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/EA = 5:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 270 [M+H]⁺.

10 6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 2,4,6-trimetil-benzenesulfonato de 5-bromo-1,2-diamino-piridinio (3,0 g) en piridina (30 mL) se añadió éster metílico del ácido cloro-oxo-acético (1,9 g). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se separaron los productos volátiles a vacío y el residuo naranja se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/EA = 4:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 256 [M+H]⁺.

20 2-(6-Bromo-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)-N,N-dimetilacetamida

A una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (1,0 g), carbonato de cesio (3,0 g) y DMF (10 mL), se añadió 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida (776 mg). Después de 12 horas la mezcla de reacción se sometió a reparto entre agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se suspendió el residuo en metanol (2 mL) y acetona (10 mL). Se aisló el precipitado resultante por filtración para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 299 [M+H]⁺.

30 2-(6-Bromo-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo

A una solución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (5,5 g) en DMF (100 mL) se añadió K₂CO₃ (7,1 g) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y después se añadió 2-bromoacetato de metilo (5,9 g). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre agua (500 mL) y EA (100 mL x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL x 2) y salmuera (30 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con n-hexano. Se secó el residuo con alto vacío para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 286 [M+H]⁺.

6-Bromo-2-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona

A una solución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (3 g) en DMF (50 mL), se añadió K_2CO_3 (3,87 g) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y después se añadió yodometano (3,98 g). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre agua (300 mL) y EA (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de filtración, se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 228 [M+H]⁺.

6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona

Una suspensión de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (6,0 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,69 g) en acetonitrilo (75 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con acetonitrilo (25 mL) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 214 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-hidrazinilpiridina

Se añadió hidrazina monohidrato (10 mL) a una solución de 2,5-dibromopiridina (10 g) en piridina (100 mL) a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se añadieron al residuo hidróxido de sodio (100 mL, 0,5 N) y DCM (100 mL) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (100 mL x 4). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 188 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)-N,N-dimetilacetamida

A una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (1,0 g) y DMF (10 mL) a 0 °C se añadió NaH (207 mg, al 50 % en aceite mineral). Después de 20 minutos, se añadió 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida (716 mg). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla sobre cloruro de amonio (al 10 % acuoso) y se extrajo con EA (3 x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. Se suspendió el residuo en MTBE y el sólido resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 317 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acetato de metilo

A una suspensión de 6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (6,90 g) en DMF (70 mL) se añadieron 2-cloroacetato de metilo (6,48 g) y K_2CO_3 (8,24 g). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (150 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL x 3), y salmuera (50 mL), se secaron

sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA/DCM/PE (1:12:6) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 304 [M+H]⁺.

5 6-Bromo-8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona

A una suspensión de 6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (3,0 g) en DMF (50 mL) se añadieron MeI (1,62 mL) y K₂CO₃ (3,60 g). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (150 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capa orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL x 3), y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA/DCM/PE (1:12:6) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 246 [M+H]⁺.

15 6-Bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona

A una suspensión de 5-bromo-3-fluoro-2-hidrazinilpiridina (53,25 mmol) en MeCN (100 mL) se añadió CDI (10,36 g). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se diluyó el residuo con agua (50 mL), se trituró por ultrasonidos y se filtró. Se secó la torta del filtro a vacío y se recristalizó con DCM y MeOH para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 232 [M+H]⁺.

5-Bromo-3-fluoro-2-hidrazinilpiridina

A una solución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (12,0 g) en EtOH (100 mL) se añadió hidrazina hidrato (85 %, 30 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo con agua (50 mL), se trituró por ultrasonidos y se filtró. Se secó la torta del filtro a vacío para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 206 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-2H-indazol-2-il)acetato de metilo

A una mezcla de 6-bromo-1H-indazol (2,5 g) y DMF (20 mL) se añadió NaH (716 mg, al 50 % en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió bromoacetato de metilo (2,16 g) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se sometió la mezcla a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA/heptano (2:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 269 [M+H]⁺.

2-(5-Bromo-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)acetato de metilo

A una mezcla de ácido 2-(5-bromo-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)acético (1,92 g) y metanol (90 mL) se añadió TMSCHN₂ (6,5 mL, 2 M en hexano). Por evaporación de la mezcla se

obtuvo un residuo que fue separado por SGC (EA/heptano = 1:2 a 1:1) para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 270 [M+H]⁺.

Ácido 2-(5-bromo-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)acético

Se calentó una mezcla de NaOH (747 mg) y EtOH (20 mL) hasta que se disolvió todo el NaOH. A temperatura ambiente, se añadió 5-bromo-1H-benzotriazol (2,65 g) y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió en porciones cloroacetato de sodio (2,22 g). Después de 12 horas a reflujo, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se recogió el precipitado por filtración. El material crudo se disolvió en agua (50 mL) y se ajustó el pH a 3 por adición de HCl concentrado. Se aisló el sólido resultante por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del subtítulo (mezcla de regioisómeros). MS ESI⁺: m/z = 256 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-4-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-N,N-dimetilacetamida

A una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1,98 g), carbonato de cesio (5,97 g) y DMF (30 mL), se añadió 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida (1,60 g). Después de 2 días, se filtró la mezcla y se evaporaron los productos volátiles. Se separó el residuo por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 301 [M+H]⁺.

5-Bromo-7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

A una mezcla de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (650 mg), ácido acético (4,5 mL) y agua (1,5 mL), se añadieron a 0°C HCl (0,2 mL, al 35 %) y NaNO₂ (280 mg en 1,5 mL de agua). Después de 30 minutos se sometió la mezcla a reparto entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del subtítulo. MS ESI⁺: m/z = 216 [M+H]⁺.

2-(6-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

Una mezcla de óxido de aluminio neutro (14,7 g), 4-bromoacetoacetato de etilo (3,02 g) y 2-amino-4-bromopiridina (2,5 g) se dejó en reposo durante la noche. Se añadió DCM (25 mL) y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se separó el material insoluble por filtración sobre una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH. Se concentró el filtrado y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺: m/z = 283 [M+H]⁺.

Preparación de los Ejemplos 2

Ejemplo 2-01 (procedimiento típico 7)

A una mezcla de ácido (R)-2-(6-(3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)acético (100 mg), DIPEA (85 mg) y DMF (2 mL), se añadieron EDCI (46 mg) y HOBt (32 mg). Después de 30 minutos se añadió dimetilamina (120 µL, 2 M en THF) y se agitó la mezcla durante 12 horas. Por evaporación

55

de la mezcla de reacción se obtuvo un residuo que se purificó por HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 2-01,

Siguiendo esencialmente este procedimiento se obtuvieron los Ejemplos 2 de la Tabla 2 mediante el acoplamiento del ácido apropiado con la amina respectiva.

5

Tabla 2.

10

Ejemplo	Estructura	LCMS Método	Tr [min]	ESI+ m/z [amu]
2-01		A	1,68	485,4
2-02		A	1,76	497,4
2-03		A	1,63	451,3
2-04		A	1,53	467,3
2-05		A	1,55	423,3

Utilidad farmacológica

10 La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede demostrar por ensayos conocidos *in vitro*. Los ejemplos incluyen ensayos celulares *in vitro* para GPR119 recombinante y no recombinante como se describen a continuación.

Ensayos celulares funcionales que miden la liberación de cAMP mediada por GPR119

15 Los compuestos de la invención, que son agonistas de GPR119, se caracterizaron por ensayos funcionales que miden la respuesta de cAMP de las líneas celulares HEK-293 que expresan de manera estable el GPR119 recombinante procedentes del hombre, ratón o rata, o utilizando una línea de células de hámster HIT-T15 que expresan el GPR119 endógenamente. El contenido de cAMP se determinó utilizando un kit basado en la

20 fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de Cisbio Corp. (cat. no. 62AM4PEC). Para la preparación, las células se distribuyeron en matraces de cultivo T175 y se cultivaron hasta casi confluencia en el medio (DMEM / FCS al 10 % para células

56

5

10

15

20

HEK-293, y medio F-12K / suero de caballo al 10 % / FCS al 2,5 % para células HIT-T15, respectivamente). Se separó entonces el medio y se lavaron las células con PBS que carecía de iones calcio y magnesio, seguido por tratamiento de proteinasa con accutasa (Sigma-Aldrich, cat. no. A6964). Las células desprendidas se lavaron y se resuspendieron en el tampón de ensayo (1 x HBSS; HEPES 20 mM, BSA a 0,1 %, IBMX 2 mM) y se determinó la densidad celular. Se diluyeron después a 400000 células/mL y se dispensaron alícuotas de 25 µL a los pocillos de placas de 96 pocillos. Para la medida, se añadieron 25 µL de compuesto de ensayo en tampón de ensayo y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la adición de reactivos de HTRF diluidos en el tampón de lisis, se incubaron las placas durante 1 hora, seguido por la medida de la relación de fluorescencia a 665 frente a 620 nm. La potencia de los agonistas se cuantificó mediante la determinación de las concentraciones que ocasionaban la activación al 50 % de la respuesta máxima (EC₅₀). Véase la Tabla 3 para ejemplos de datos obtenidos utilizando la línea de células que expresa el GPR119 humano.

Los compuestos de la invención presentan valores de EC₅₀ típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 µM, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 10 µM, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 1 µM y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 0,3 µM.

Tabla 3.

Ejemplo	EC50 [µM]	Ejemplo	EC50 [µM]	Ejemplo	EC50 [µM]
1-01	11,300	1-13	0,179	1-25	0,249
1-02	0,851	1-14	0,701	1-26	0,113
1-03	7,620	1-15	0,924	1-27	1,870
1-04	0,155	1-16	12,000	1-28	0,070
1-05	7,990	1-17	2,110	1-30	0,203
1-06	17,300	1-18	0,034	2-01	0,126
1-07	1,580	1-19	>100	2-02	0,123
1-08	5,540	1-20	9,920	2-03	0,127
1-09	0,191	1-21	2,050	2-04	0,343
1-10	0,658	1-22	0,182	2-05	0,196

1-11	0,206	1-23	4,200	vacío	vacío
1-12	0,269	1-24	6,170	vacío	vacío

Basándose en la capacidad demostrada de los compuestos de la invención para activar el GPR119 se pronostica que dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y/o para la prevención de condiciones que son moduladas por el GPR119.

5 Especialmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades relacionadas con GPR119 y/o prevenir condiciones mediadas por GPR119 en los seres humanos.

10 Los compuestos de la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de:

1a) trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa

15 1b) trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
2) diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con la misma. Son aspectos particulares en este contexto:

- a) mejora de la hiperglucemia
- b) mejora de la resistencia a la insulina
- 20 c) mejora de la tolerancia a la glucosa
- d) protección de las células pancreáticas beta
- e) mejora de la función de las células beta
- f) prevención de trastornos microvasculares y macrovasculares, tales como

- a. retinopatía
- 25 b. aterosclerosis
- c. nefropatía y microalbuminuria
- d. neuropatía
- g) inflamación crónica de grado bajo

30 3) Otras diversas condiciones que se pueden asociar con el síndrome metabólico o el síndrome X, tales como

- a) aumento de la circunferencia abdominal
- b) obesidad
- c) trastornos hepáticos
- a. hígado graso
- 35 b. esteatosis
- c. esteatohepatitis

d. cirrosis

d) dislipidemia (p. ej. hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y/o HDL bajo)

e) resistencia a la insulina

5

f) hipercoagulabilidad

g) hiperuricemia

h) trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arteriales y venosos)

i) hipertensión

j) disfunción endotelial

10

k) insuficiencia cardíaca, por ejemplo (pero sin limitarse a ellas) después de infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía

4) Enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, pero sin limitarse a, infarto de miocardio e ictus

5) Enfermedades y trastornos relacionados con los huesos caracterizados por reducción de la masa ósea, tales como:

15

a) osteoporosis

b) artritis reumatoide

c) osteoartritis.

20