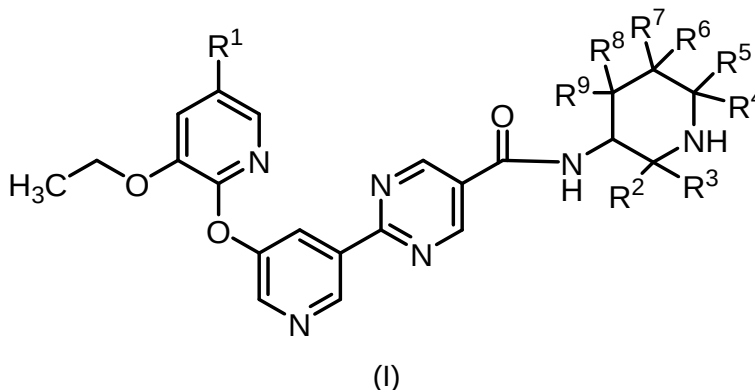


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



en donde

R¹ es H o fluoro;

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, de H y (C₁-C₃)fluoroalquilo, y

R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, fluoro, y (C₁-C₃)fluoroalquilo; y

en donde 1 o 2 de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son distintos de H;

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan, cada uno independientemente, de H y (C₁)fluoroalquilo y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, (C₁)fluoroalquilo, y fluoro; en donde 1 o 2 de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son distintos de H; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; y R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, (C₁)fluoroalquilo y fluoro; en donde al menos uno de R⁸ y R⁹ es (C₁)fluoroalquilo o fluoro; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ y R⁹ son H; y R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, (C₁)fluoroalquilo y fluoro en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es (C₁)fluoroalquilo o fluoro; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ son H; y R⁷ y R⁸ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, (C₁)fluoroalquilo y fluoro en donde al menos uno de R⁷ y R⁸ es (C₁)fluoroalquilo o fluoro; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ son H; y R⁷ es (C₁)fluoroalquilo o fluoro; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ son H; y R⁷ es fluoro; o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

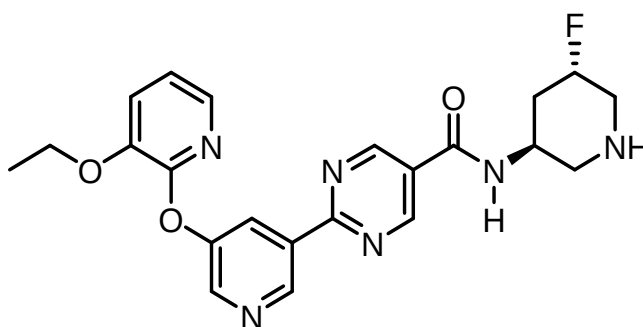
2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida; y

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9. El compuesto



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10. El compuesto 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida.

11. El compuesto 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida clorhidrato.

12. El compuesto 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida tosilato.

13. El compuesto 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida.

14. Un método para tratar hepatopatía grasa, hepatopatía grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis o esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis y carcinoma hepatocelular que comprende administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde se trata la esteatohepatitis no alcohólica.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde se trata la hepatopatía grasa no alcohólica.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde se trata la esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática.

18. Un método para la reducción de al menos un punto en gravedad del puntaje de la actividad de hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) (NAS) desde el valor inicial que comprende la etapa de medir el NAS inicial en un ser humano, administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, y medir el NAS en dicho ser humano.

19. Un método para la reducción de al menos dos puntos en gravedad del puntaje de la actividad de hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) (NAS) desde el valor inicial que comprende la etapa de medir el NAS inicial en un ser humano, administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, y medir el NAS en dicho ser humano.

20. Un método para tratar hipertrigliceridemia, aterosclerosis, infarto de miocardio, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, híper lipoproteinemia apo B, apoplejía isquémica, diabetes mellitus tipo 2, control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, afecciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, síndrome metabólico, síndrome X, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, que comprende administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde se trata la hipertrigliceridemia.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un portador, un vehículo o un diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

23. Una composición farmacéutica combinada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, en donde dicho primer compuesto es un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto;

un segundo compuesto, en donde dicho segundo compuesto es un agente antidiabético; un agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica, un agente de tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica, un agente reductor de colesterol o lípido, o un agente de tratamiento contra la insuficiencia cardíaca y

un portador, vehículo o diluyente farmacéutico.

24. La composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica o agente de tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica es un inhibidor de ACC, un inhibidor de KHK, un inhibidor de BCKDK, un agonista de FXR, metformina, un análogo de incretina o un agonista del receptor de GLP-1.

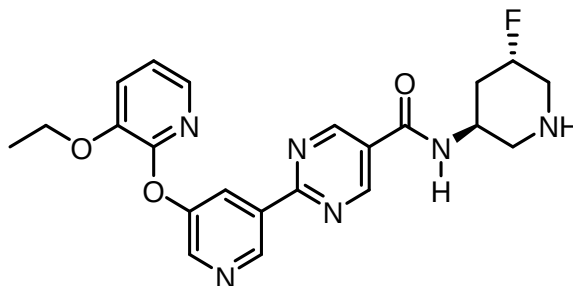
25. La composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 23 en donde dicho agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica o agente de tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica es ácido 4-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico; ácido [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acético; ácido 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-{5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico; ácido 2-[(4-((*S*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-il)metil)-1-(((*S*)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxílico; o ácido 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

26. La composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 23 en donde dicho agente antidiabético es un inhibidor de SGLT-2, un inhibidor de BCKDK, metformina, un análogo de incretina, un modulador del receptor de incretina, un inhibidor de DPP-4 o un agonista de PPAR.

27. La composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 26 en donde dicho agente contra la diabetes es metfomina, sitagliptina, ertuglifozina, ácido 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico o ácido 2-[(4-{((S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxílico.

28. La composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 23 en donde dicho agente contra la insuficiencia cardíaca o agente reductor de colesterol o lípido es un inhibidor de ACE, un bloqueador del receptor de angiotensina, un inhibidor de BCKDK, un bloqueador del receptor de angiotensina - inhibidor de neprilisina, un bloqueador del receptor beta adrenérgico, un bloqueador del canal de calcio, un fibrato, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un vasodilatador.

29. Un cristal que comprende un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30. El cristal de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el cristal comprende una sal de p-toluensulfonato del compuesto.

31. El cristal de acuerdo con la reivindicación 29, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores 2-zeta de (radiación CuK α , longitud de onda de 1,54056 Å) $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$ y $27,7 \pm 0,2$.

32. El cristal de acuerdo con la reivindicación 30, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores 2-zeta de (radiación CuK α , longitud de onda de 1,54056 Å) $3,8 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $8,8 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ y $24,6 \pm 0,2$.