

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 657**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2014 PCT/JP2014/005438**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15064083**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2014 E 14800152 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3063139**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

29.10.2013 JP 2013224093

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2019

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KASAI, SHIZUO;
NAKAHATA, TAKASHI;
KINA, ASATO;
HIROSE, HIDEKI;
YAMASAKI, TAKESHI;
YAMASHITA, TOHRU y
NISHIKAWA, YOICHI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 710 657 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que presenta una acción antagonista del receptor de la somatostatina subtipo 5 (en lo sucesivo se abreviará a veces como «SSTR5») y es útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o cuadros clínicos tales como diabetes mellitus, resistencia insulínica, dislipidemia, 10 obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y neurosis.

[Antecedentes de la invención]

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que produce un aumento patológico del nivel de glucemia (concentración 15 de glucosa en sangre) debido a una secreción de insulina alterada o resistencia insulínica y se sabe que supone un factor de riesgo para diversas complicaciones graves. La diabetes mellitus supuestamente se desarrolla mediante la participación de diversos factores ambientales (falta de ejercicio, sobrealimentación y obesidad, etc.) con base en factores genéticos. Se espera que el número de pacientes con diabetes mellitus aumente en el futuro con el aumento de la población obesa. La diabetes mellitus se clasifica en diabetes mellitus insulínica (DMID) (diabetes 20 mellitus tipo 1) y diabetes mellitus no insulínica (diabetes mellitus tipo 2). La mayor parte (aproximadamente el 90 %) de pacientes con diabetes mellitus se clasifica como pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad en la cual las células beta, que segregan insulina en los islotes pancreáticos de Langerhans, mueren debido a diversos factores genéticos y factores adquiridos. La diabetes mellitus 25 tipo 2 es una enfermedad que es causada por cantidades insuficientes de insulina segregada como respuesta a la glucosa en las células beta y por una disminución en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (hígado, músculo y tejido adiposo, etc.).

Como tratamiento y profilaxis de la diabetes mellitus se usan un tratamiento con dieta y un tratamiento con ejercicio, 30 así como medicación.

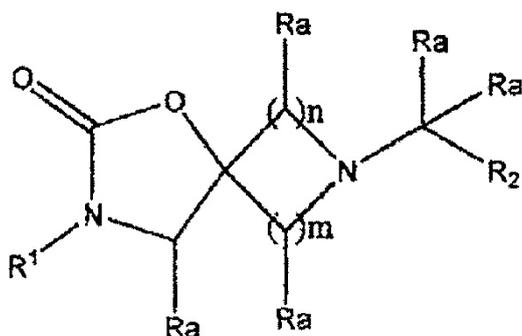
Ejemplos de una medicación actual habitual incluyen una medicación que implica la administración subcutánea de insulina, un análogo de la insulina o un análogo del GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón) o similares y una medicación 35 que usa un fármaco hipoglucémico de administración vía oral. El fármaco hipoglucémico de administración vía oral incluye sulfonilureas (fármacos SU) tales como glibeprida y similares; biguanidas (fármacos BG) tales como metformina y similares; inhibidores de las alfa-glucosidasas (fármacos alfa-GI) tales como voglibosa, miglitol y similares; derivados de la tiazolidina (fármacos TZD) tales como pioglitazona y similares; inhibidores de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV) tales como Sitagliptina, Alogliptina y similares; etc.

40 La somatostatina se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central incluyendo el hipotálamo y similares, los islotes pancreáticos de Langerhans y la mucosa intestinal, etc. y juega un importante papel en el control de la motilidad gastrointestinal, la secreción de jugos digestivos y el metabolismo de la glucosa o lipídico. Concretamente, en los organismos vivos, se sabe que la somatostatina actúa de forma supresora sobre la producción o secreción de varias hormonas, factores de crecimiento y sustancias biológicamente activas. Las hormonas sobre las cuales la 45 somatostatina actúa de forma supresora incluyen la hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), prolactina, insulina, glucagón, gastrina, secretina, péptido YY (PYY), polipéptido inhibidor gástrico (GIP), GLP-1, GLP-2, colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP), oxintomodulina y similares. Además, la somatostatina también actúa como paracrino en los islotes pancreáticos de Langerhans o la mucosa del tracto gastrointestinal donde las células delta están en contacto con las células alfa y las células beta. La somatostatina, por 50 tanto, tiene diversas funciones biológicas en el sistema endocrino, el sistema exocrino y el sistema nervioso, etc.

El receptor de la somatostatina es un receptor acoplado a proteínas G o transmembrana de siete dominios. Hasta el momento se han descubierto cinco subtipos y se denominan, respectivamente, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y 55 SSTR5 (referencia bibliográfica que no es una patente 1). Entre ellas, se ha demostrado que el SSTR5 participa en la regulación de las secreciones de insulina e incretina (referencia bibliográfica que no es una patente 2).

Además, la referencia bibliográfica de patentes 1 ha publicado que el siguiente compuesto presenta una acción antagonista del SSTR5:

[Comp. 1]

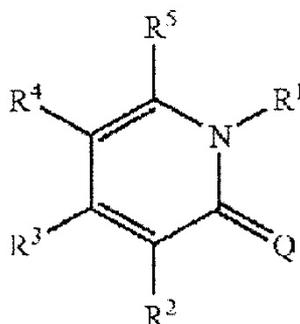


I

donde cada Ra se selecciona independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀ y un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un átomo de halógeno; R¹ se selecciona del grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un fenilo sustituido y un anillo heterocíclico sustituido; R² se selecciona del grupo constituido por un arilo sustituido y un anillo heterocíclico sustituido; y n y m se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por 1, 2 y 3.

Las referencias bibliográficas de patentes 2 y 3 describen que el siguiente compuesto presenta una acción inhibitoria del receptor AMPA y similares y se puede usar en el tratamiento de la enfermedad desmielinizante o enfermedad neurodegenerativa:

[Comp. 2]

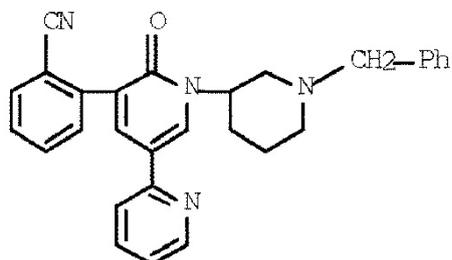


donde Q representa NH, O S; R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo representado por la fórmula -X-A (donde X representa un enlace sencillo, alquileo C₁₋₆ sustituido, -O-, -S- o similares); y A representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo cicloalqueno C₃₋₈, un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros, un anillo aromático C₆₋₁₄ o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, siempre que tres de R¹ a R⁵ sean los mismos o diferentes y cada uno represente -X-A y cada uno de los dos restantes sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

Las referencias bibliográficas de patentes 2 y 3 también describen el siguiente compuesto como un ejemplo del compuesto anteriormente mencionado en el Ejemplo 379B:

25

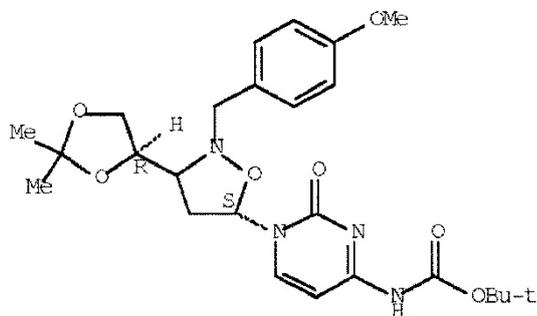
[Comp. 3]



Li y col. describen el siguiente compuesto en cuanto a la conversión oxidativa de isoxazolidina en isoxazolina (referencia bibliográfica que no es una patente 3):

5

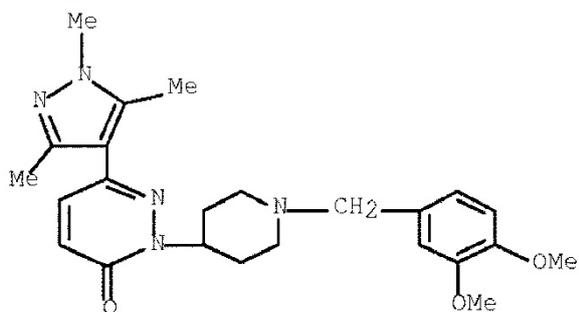
[Comp. 4]



Además de los mencionados anteriormente, los siguientes compuestos se conocen con los números de registro CAS 1381469-87-9, 1214501-97-9 y 1214473-59-2:

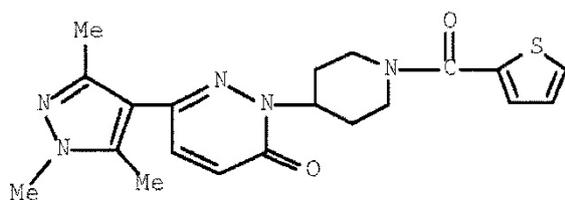
10

[Comp. 5]



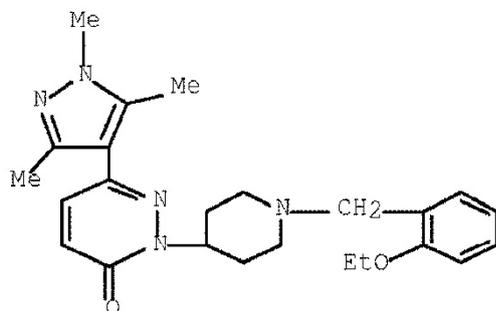
RN:1381469-87-9

[Comp. 6]



RN : 1214501-97-9

[Comp. 7]



RN : 1214473-59-2

[Lista de referencias]

5 [Bibliografía de patentes]

[PTL 1] Publicación internacional núm. WO 2012/024183
 [PTL 2] Publicación internacional núm. WO 2001/096308
 [PTL 3] Publicación internacional núm. WO 2003/047577

10

[Bibliografía que no son patentes]

[NPL 1] Patel YC: «Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes.» J Endocrinol Invest 20: 348-367, 1997
 [NPL 2] Chisholm C y col.: «Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures.» Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E311-317, 2002
 [NPL 3] Pan Li y col.: «Oxidative Conversion of Isoxazolidines to Isoxazolines.» J. Org. Chem. 63 (2): 366-369, 1998

15

20 [Resumen de la invención]

[Problema técnico]

Existe una demanda de desarrollo de un compuesto que presente una acción antagonista del SSTR5 y que sea útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o cuadros clínicos tales como diabetes mellitus, resistencia insulínica, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y neurosis.

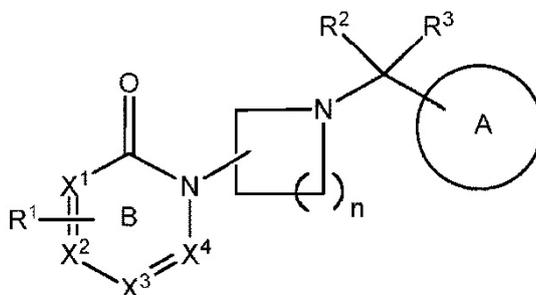
25

[Solución al problema]

Los actuales inventores han descubierto por primera vez que un compuesto representado por la fórmula siguiente:

30

[Comp. 8]



donde el anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:

35

un átomo de halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, o (2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:

5 un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; el anillo B es piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆; donde cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono y X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; 10 n es 3; R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo o un grupo dihidrooxadiazolilo, o OCH₂COOH y está unido a X² del anillo B; y cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno,

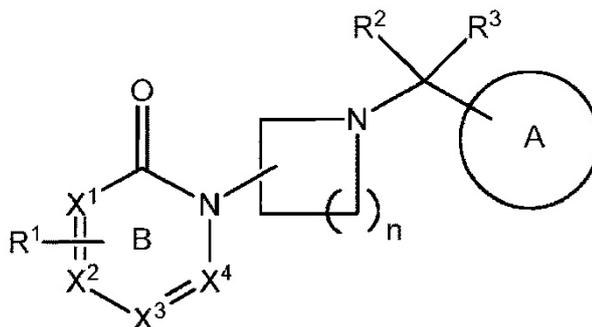
15 o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado a veces compuesto (I)) presenta una acción antagonista del SSTR5 elevada, es útil en el tratamiento, mejora o profilaxis de enfermedades o cuadros clínicos tales como diabetes mellitus, resistencia insulínica, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y neurosis y tiene una eficacia elevada. Con base en este descubrimiento, los actuales inventores han llevado a cabo estudios detallados, que dan como resultado la finalización de la presente invención.

20

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Comp. 9]



25

donde el anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:

30

un átomo de halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆;

y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, o

(2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:

35

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo B es piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆, donde cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono y X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

40

n es 3;

R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo o un

grupo dihidrooxadiazolilo, o OCH₂COOH y está unido a X² del anillo B; y

cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo;

45

[2] el compuesto de acuerdo con el anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico o una sal del mismo;

[3] el compuesto de acuerdo con el anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((6-

ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico o una sal del mismo;

[4] el compuesto de acuerdo con el anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico o una sal del mismo;

[5] un medicamento que comprende el compuesto del anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo;

[6] el medicamento del anteriormente mencionado [5], para uso como un antagonista del receptor 5 de la somatostatina;

[7] el medicamento del anteriormente mencionado [5], para uso en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus;

[8] el compuesto de acuerdo con el anteriormente mencionado [1] o una sal del mismo para uso en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus.

[Efectos de la invención]

El compuesto (I) presenta una acción antagonista del SSTR5 elevada, es útil en el tratamiento, mejora y profilaxis de enfermedades o cuadros clínicos tales como diabetes mellitus, resistencia insulínica, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y neurosis, y tiene una eficacia elevada.

[Descripción detallada de la invención]

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe con detalle a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la definición siguiente.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del «átomo de halógeno» incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del «grupo alquilo C₁₋₆» incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del «grupo cicloalquilo C₃₋₁₀» incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del «grupo arilo C₆₋₁₄» incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del «grupo alcoxi C₁₋₆» incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

La definición de cada símbolo en el compuesto (I) se describe con detalle a continuación.

El anillo A representa

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre: un átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor), o

(2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre:

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor, cloro).

Ejemplos específicos especialmente preferentes de anillo A incluyen un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre:

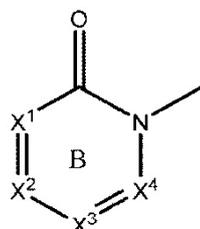
un átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor).

El anillo B representa piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆.

En la presente memoria descriptiva, puesto que el anillo B es piridina o pirimidina, la fórmula parcial:

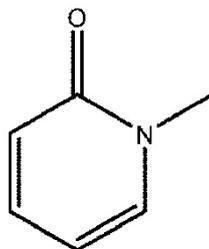
[Comp. 10]



5

significa respectivamente

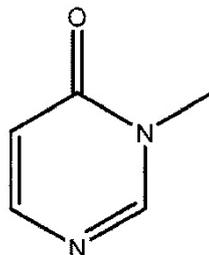
[Comp. 11]



10

o

[Comp. 12]



15 Por consiguiente, la piridina o pirimidina como anillo B incluyen respectivamente dihidropiridina (preferentemente 1,2-dihidropiridina) y dihidropirimidina (preferentemente 1,6-dihidropirimidina).

Preferentemente, ejemplos de anillo B incluyen piridina además opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁₋₆.

20 El «átomo de halógeno» en la «piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆» es preferentemente bromo.

El «grupo alquilo C₁₋₆» en la «piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆» es preferentemente metilo, etilo o propilo.

25

Cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono.

X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y es preferentemente un átomo de carbono.

30 R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo, un grupo dihidrooxadiazolilo o OCH₂COOH.

R¹ es más preferentemente COOH.

R¹ está unido a X². Cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno.

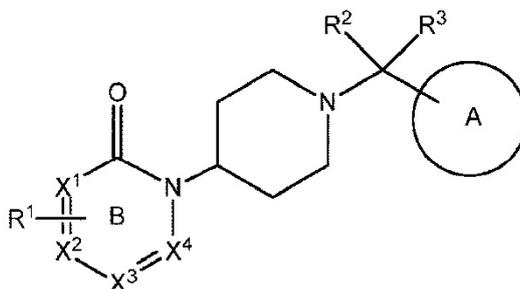
5

n es 3.

Puesto que n es 3, se forma piperidina. Preferentemente, el átomo de carbono en la posición 4 de la piperidina está unido al átomo de nitrógeno del anillo B como se muestra en [Comp. 13] a continuación.

10

[Comp. 13]



El compuesto (I) de la invención se describe a continuación como Compuesto A'. Ejemplos preferentes de compuesto (I) incluyen los Compuestos A, A'-1, A'-2 y A'-3 como también se describen a continuación.

15

[Compuesto A]

Compuesto (I) donde el anillo A es

20 (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre un átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor); o

25 (2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor));

el anillo B es piridina o pirimidina (donde cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono y X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno);

30 n es 3;

R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo, un grupo dihidrooxadiazolilo o OCH₂COOH y está unido a X² del anillo B; y cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno.

[Compuesto A']

35

Compuesto (I) donde el anillo A es

40 (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre un átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor); o

(2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo); un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de

45

halógeno (preferentemente flúor); el anillo B es piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆ (donde cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono y X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno);

n es 3;

R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo, un grupo dihidrooxadiazolilo o OCH₂COOH y está unido a X² del anillo B; y cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno.

5 [Compuesto A'-1]

Compuesto A' donde

- el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (preferentemente flúor, cloro); un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo);
 10 un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi); y un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente flúor).

[Compuesto A'-2]

- 15 El compuesto A'-1 donde el anillo B es piridina además opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo o etilo), donde cada uno de X¹, X², X³ y X⁴ es un átomo de carbono.

[Compuesto A'-3]

- 20 El compuesto A'-1 o el compuesto A'-2 donde R¹ es COOH y está unido a X² del anillo B.

- La sal del compuesto (I) es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable. Ejemplos de una sal de este tipo
 25 incluyen sales con bases inorgánicas, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido.

- Preferentemente, ejemplos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio; sal de aluminio; sal de
 30 amonio.

- Preferentemente, ejemplos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], tert-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina.

- 35 Ejemplos preferentes de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico.

- Ejemplos preferentes de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido
 40 trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplos preferentes de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina.

- 45 Ejemplos preferentes de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.

El compuesto (I) se puede usar como un profármaco.

- Un profármaco del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a un enzima, ácido gástrico, etc. en el estado fisiológico del organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el
 50 compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. con un enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante hidrólisis etc. debida a un ácido gástrico, etc.

Ejemplos de un profármaco del compuesto (I) incluyen:

- 55 un compuesto donde un grupo amino del compuesto (I) es acilado, alquilado o fosforilado (p. ej., compuesto donde un grupo amino del compuesto (I) es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilatado o tert-butilado y similares);

- un compuesto donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) es acilado, alquilado, fosforilado o borado (p. ej., compuesto donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado,
 60 succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado);

un compuesto donde un grupo carboxi del compuesto (I) es esterificado o amidado (p. ej., un compuesto donde un grupo carboxi del compuesto (I) es etil esterificado, fenil esterificado, carboximetil esterificado, dimetilaminometil esterificado, pivaloiloximetil esterificado, etoxicarboniloxietil esterificado, ftalidil esterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificado, ciclohexiloxycarboniletil esterificado o metilamidado); y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) mediante un procedimiento conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en un estado fisiológico, tal como se describe en el documento IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, pp.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la memoria descriptiva, el profármaco puede formar una sal. Ejemplos de una sal de este tipo incluyen aquellas ejemplificadas como la sal del compuesto (I) anteriormente mencionada.

Alternativamente, el compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) o similar.

Además, el compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un no solvato o un solvato.

Adicionalmente, una forma con conversión en deuterio donde ^1H se convierte en ^2H (D) también está incluida en el compuesto (I). El compuesto (I) marcado o sustituido con un isótopo se puede usar, por ejemplo, como marcador (marcador para TEP) para su uso en la tomografía por emisión de positrones (TEP) y es útil en los campos del diagnóstico médico y similares.

Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de un cocrystal farmacéuticamente aceptables. En este caso, el cocrystal o sal de un cocrystal significa una sustancia cristalina constituida por dos o más sustancias concretas que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una propiedades físicas diferentes (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y la sal de un cocrystal se pueden producir mediante cocrystalización conocida *per se*.

El compuesto (I) (en lo sucesivo a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) muestra una baja toxicidad. Por tanto, el compuesto de la presente invención se puede preparar como una composición farmacéutica sola o mezclada con un vehículo farmacológicamente aceptable o similar y, por tanto, usar como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades anteriormente mencionadas en un mamífero (p. ej., ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, animal bovino, caballo, cerdo, mono).

En este contexto, cualquiera de los diversos materiales vehículo orgánicos o inorgánicos que se usan habitualmente como materiales de preparación se pueden usar como el vehículo farmacológicamente aceptable. Estos se formulan como un excipiente, un lubricante, un agente ligante y un disgregante para preparaciones sólidas o como un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente amortiguador, un agente emoliente y similares para preparaciones líquidas. Además, si es necesario, se pueden usar también aditivos de formulación tales como un conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante y similares.

Ejemplos preferentes del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminio y magnesio.

Ejemplos preferentes del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Ejemplos preferentes del agente ligante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Ejemplos preferentes del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero y hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Ejemplos preferentes del disolvente incluyen agua para inyección, suero fisiológico, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de algodón.

Ejemplos preferentes del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y

acetato de sodio.

5 Ejemplos preferentes del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como trietanolamina de estearilo, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino polioxi-etileno hidrogenada.

10 Ejemplos preferentes del agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Ejemplos preferentes del agente amortiguador incluyen disoluciones amortiguadoras tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Ejemplos preferentes del agente emoliente incluyen alcohol de bencilo.

15 Ejemplos preferentes del conservante incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzóico, clorobutanol, alcohol de bencilo, alcohol de fenitilo, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Ejemplos preferentes del antioxidante incluyen sulfitos y ascorbatos.

20 Ejemplos preferentes del colorante incluyen tintes alimentarios de alquitrán de hulla hidrosolubles (p. ej., tintes alimentarios tales como el rojo alimentario núm. 2 y núm. 3, amarillo alimentario núm. 4 y núm. 5, azul alimentario núm. 1 y núm. 2 y similares), tintes de laca no hidrosolubles (p. ej., sales de aluminio de los tintes de alquitrán de hulla hidrosolubles anteriormente mencionados) y tintes naturales (p. ej., betacaroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).

25 Ejemplos preferentes del agente edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

30 Un medicamento que comprende el compuesto de la presente invención se puede obtener usando el compuesto de la presente invención solo o mezclado con un vehículo farmacológicamente aceptable y administrar de forma segura vía oral o vía parenteral (p. ej., administrar vía intravenosa, vía intramuscular, vía subcutánea, en un órgano, en una cavidad nasal, vía intracutánea, a través de instilación ocular, vía intracerebral, vía rectal, vía vaginal, vía intraperitoneal, en el interior de un tumor, en la proximidad de un tumor y similares, y administrar directamente en una lesión) a un mamífero como una composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos (incluyendo grageas, comprimidos recubiertos, comprimidos sublinguales, comprimidos bucodispersables, comprimidos gingivomaxilares y similares), pastillas, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas, microcápsulas), comprimidos para chupar, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, películas, (p. ej., películas sublinguales, películas tipo parche para aplicación en la mucosa oral), inyecciones (p. ej., inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, transfusiones, preparaciones cutáneas, pomadas, lociones, parches, supositorios (p. ej., supositorios rectales, supositorios vaginales), gránulos, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (medicamento inhalado), gotas oculares y similares.

40 La composición farmacéutica puede ser una preparación de liberación controlada tal como una preparación de liberación rápida, una preparación de liberación prolongada y similares (p. ej., una microcápsula de liberación prolongada).

45 La composición farmacéutica se puede producir mediante un procedimiento que se usa convencionalmente en el campo de la tecnología de la formulación, por ejemplo, el procedimiento descrito en la Farmacopea Japonesa y similares.

50 El contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica difiere dependiendo de la forma de administración, la dosis del compuesto de la presente invención, etc. y es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 al 100 % en peso.

55 Durante la producción de una preparación vía oral, el recubrimiento se puede aplicar conforme sea necesario con el fin de enmascarar el sabor, conferir propiedades entéricas o durabilidad.

Ejemplos de la base de recubrimiento que se pueden usar para recubrir incluyen una base de recubrimiento con azúcares, una base de recubrimiento con película acuosa, una base de recubrimiento con película entérica y una base de recubrimiento con película de liberación prolongada.

60 Como base de recubrimiento con azúcares, se usa la sacarosa. Además, se pueden usar en combinación uno o más

tipos seleccionados de entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera de carnauba y similares.

Ejemplos de la base de recubrimiento con película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropil
5 celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil celulosa etc.; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de aminoalquil metacrilato [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona etc.; y polisacáridos tales como el pululano etc.

Ejemplos de la base de recubrimiento con película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de
10 hidroxipropilmetil celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetiletil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)] etc.; y sustancias presentes en la naturaleza tales como goma laca etc.

15 Ejemplos de la base de recubrimiento con película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etil celulosa etc.; y polímeros acrílicos tales como copolímero RS de aminoalquil metacrilato [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de etil acrilato-metil metacrilato [Eudragit NE (nombre comercial)] etc.

Las bases de recubrimiento anteriormente mencionadas se pueden usar después de su mezclado con dos o más tipos
20 de las mismas en proporciones adecuadas. Como recubrimiento, por ejemplo, se puede usar un agente de protección ligera tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares.

El compuesto de la presente invención presenta una baja toxicidad (p. ej., toxicidad tras dosis única, toxicidad tras
25 tratamiento prolongado, toxicidad genética, toxicidad para la función reproductora, toxicidad para la función pulmonar, carcinogénesis), muestra pocos efectos secundarios y se puede usar en un mamífero como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades o como un fármaco diagnóstico para diversas enfermedades.

El compuesto de la presente invención presenta una acción antagonista del SSTR5 elevada.

El compuesto de la presente invención se puede usar como un agente para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo,
30 la diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, diabetes mellitus por obesidad), obesidad (p. ej., mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad por hiperinsulinismo, obesidad hiperplásica, adiposidad hipofisiaria, obesidad hipoplásica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del tren superior, obesidad exógena, obesidad hipogonádica, mastocitosis sistémica, obesidad general, obesidad central y similares), hiperfagia, hiperlipidemia/dislipidemia (p. ej.,
35 hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia LDL elevada, colesterolemia HDL baja, hiperlipidemia posprandial), hipertensión, enfermedad cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiopatía isquémica, valvulopatía cardíaca, arteriosclerosis), complicaciones de la diabetes [p. ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (p. ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de los tejidos blandos
40 cutáneos, infección de los miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, enfermedad cerebrovascular, alteración de la circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (cuadros clínicos que presentan 3 o más seleccionados de entre hipertriglicerid(TG)emia, colesterol(HDL-C)emia HDL baja, hipertensión, obesidad abdominal y tolerancia a la glucosa alterada), sarcopenia, trastorno afectivo, disfunción sexual, depresión, ansiedad, neurosis, arteriosclerosis, artritis de rodilla y similares.

45 La Sociedad Japonesa para el Diagnóstico de la Diabetes publicó el «Informe del comité de clasificación y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus» en 2010 respecto a los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.

De acuerdo con este informe, diabetes mellitus se refiere a un cuadro clínico que cursa con un nivel de glucemia en
50 ayunas (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 126 mg/dL o superior, un valor a las 2 horas (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 200 mg/dL o superior con la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g (PTGO con 75 g), un nivel de glucemia eventual (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 200 mg/dL o superior y un valor HbA1c (valor estándar internacional) del 6,5 % o superior. Sin embargo, el HbA1c (valor estándar internacional) (%) se indica como un valor estandarizado internacional correspondiente al NGSP (Programa Nacional
55 de Estandarización de la Glicohemoglobina), que es un 0,4 % superior al valor convencional de la JDS (Sociedad Japonesa de Diabetes) de HbA1c (valor JDS) (%). Además, un cuadro clínico que no se ajusta a la anteriormente mencionada diabetes mellitus y es un cuadro clínico que no muestra un «nivel de glucemia en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) inferior a 110 mg/dL o un valor a las 2 horas (concentración de glucosa en el plasma venoso) inferior a 140 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g (PTGO con 75 g)» (tipo normal) se
60 denomina «tipo dudoso».

De acuerdo con el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2006, la diabetes mellitus se refiere a un cuadro clínico que cursa con un nivel de glucemia en ayunas (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 126 mg/dL o superior o un valor a las 2 horas (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 200 mg/dL o superior en la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g.

De acuerdo con los informes anteriormente mencionados, una alteración de tolerancia a la glucosa (IGT) se refiere a un cuadro clínico que cursa con un nivel de glucemia en ayunas (concentración de glucosa en el plasma venoso) inferior a 126 mg/dL y un valor a las 2 horas (concentración de glucosa en el plasma venoso) de 140 mg/dL o superior e inferior a 200 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g. De acuerdo con el informe de la OMS, un cuadro clínico que muestra un nivel de glucemia en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) de 110 mg/dL o superior e inferior a 126 mg/dL y un valor a las 2 horas (concentración de glucosa en el plasma venoso) inferior a 140 mg/dL en la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g, si se ha medido, se denomina IFG (alteración de la glucosa en ayunas).

El compuesto de la presente invención también se usa como un agente para la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo dudoso, alteración de tolerancia a la glucosa o IFG (alteración de la glucosa en ayunas) determinadas de acuerdo con los informes anteriormente mencionados. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir el progreso del tipo dudoso, la alteración de tolerancia a la glucosa o la IFG (alteración de la glucosa en ayunas) a diabetes mellitus.

El compuesto de la presente invención también es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome metabólico. La incidencia de una enfermedad cardiovascular es significativamente elevada en pacientes con síndrome metabólico en comparación con pacientes con una única enfermedad relacionada con su estilo de vida. Por tanto, la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico es sumamente importante para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico fueron comunicados por la OMS en 1999 y por el NCEP en 2001. De acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS, un individuo que presenta hiperinsulinemia o tolerancia anormal a la glucosa como un requisito y dos o más de obesidad visceral, dislipidemia (TG elevados o HDL baja) e hipertensión se diagnostica con síndrome metabólico (Organización Mundial de la Salud: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Ginebra, 1999). De acuerdo con los criterios diagnósticos de la Guía para el tratamiento en adultos III del Programa Nacional de Educación en Colesterol (recomendaciones sobre la cardiopatía isquémica) de EE. UU., un individuo que presenta tres o más de obesidad visceral, hipertrigliceridemia, colesterolemia HDL baja, hipertensión y tolerancia anormal a la glucosa se diagnostica con síndrome metabólico (Programa Nacional de Educación en Colesterol: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, osteoporosis, caquexia (p. ej., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia asociada con una hemopatía, caquexia asociada con una endocrinopatía, caquexia asociada con una enfermedad infecciosa o caquexia producida por un síndrome de inmunodeficiencia adquirida), esteatosis hepática, poliquistosis ovárica, nefropatías (p. ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, insuficiencia renal terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, accidente cerebrovascular), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, síndrome de resistencia insulínica, síndrome X metabólico, hiperinsulinemia, parestesia producida por hiperinsulinemia, diarrea crónica o aguda, enfermedad inflamatoria (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondiloartritis anquilosante, enfermedad de Kashin-Bek, lumbago, gota, inflamación posoperatoria o postraumática, distensión abdominal, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, úlceras, gastritis, trastornos digestivos, lesión de la mucosa gástrica (incluyendo lesión de la mucosa gástrica producida por la aspirina)), síndrome del fondo de saco, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad inflamatoria de colon), celiaquía (por ejemplo derivada de una enteropatía por gluten o enfermedad celíaca), esprúe tropical, esprúe hipogammaglobulinémico, enteritis, enteritis regional (enfermedad de Crohn), síndrome del colon irritable asociado con diarrea, afectación del intestino delgado (incluyendo lesiones de la mucosa del intestino delgado) y síndrome del intestino corto, esofagitis con reflujo, colitis ulcerosa, malabsorción, insuficiencia testicular, síndrome de obesidad visceral y sarcopenia.

Además, el compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la profilaxis o tratamiento

de diversos cánceres (concretamente, cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer prostático (p. ej., cáncer prostático hormonodependiente, cáncer prostático no hormonodependiente, etc.), cáncer pancreático (p. ej., cáncer pancreático ductal, etc.), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de pulmón microcítico, mesotelioma maligno, etc.), cáncer de colon (p. ej., tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer rectal (p. ej., tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposo hereditario, tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer del intestino delgado (p. ej., linfoma no Hodgkin, tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer esofágico, cáncer duodenal, cáncer de lengua, cáncer faríngeo (p. ej., cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, etc.), cáncer de las glándulas salivales, tumor cerebral (p. ej., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), neurilenoma, cáncer hepático (p. ej., cáncer hepático primario, cáncer extrahepático de las vías biliares, etc.), cáncer renal (p. ej., cáncer de células renales, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, etc.), cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer cervical uterino, cáncer ovárico (p. ej., cáncer ovárico epitelial, tumor extragonadal de células reproductoras, tumor ovárico de células reproductoras, tumor ovárico de bajo potencial maligno, etc.), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (p. ej., melanoma (ocular) intraocular, carcinoma de células de Merkel, etc.), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer tiroideo (p. ej., cáncer tiroideo medular, etc.), cáncer paratiroideo, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de los senos paranasales), tumor óseo (p. ej., osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de los tejidos blandos, etc.), angiofibroma, sarcoma de la retina, cáncer de pene, tumor testicular, tumor sólido pediátrico (p. ej., tumor de Wilms, tumor renal infantil, etc.), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi producido por el sida, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomioma, rhabdomioma, leucemia (p. ej., leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, etc.), etc.).

El compuesto de la presente invención también se puede usar para la prevención secundaria o supresión de la progresión de las diversas enfermedades anteriormente mencionadas (p. ej., episodios cardiovasculares agudos tales como infarto de miocardio y similares).

La dosis del compuesto de la presente invención se determina debidamente de acuerdo con el sujeto a quien se administra, la vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas y similares. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se administra vía oral a un paciente adulto con obesidad, una dosis unitaria habitualmente es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis unitaria del compuesto se administra preferentemente de una a tres veces al día.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con un fármaco (en lo sucesivo abreviado como fármacos concomitantes) tal como agentes terapéuticos para la diabetes mellitus, agentes terapéuticos para las complicaciones de la diabetes, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares con el fin de favorecer la acción del compuesto, disminuir la dosis del compuesto o similar. Respecto a esto, el momento de administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante no están limitados. Estos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, polipéptidos, anticuerpos, vacunas o similares. El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada al sujeto a quien se administra. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como dos tipos de preparaciones que comprenden respectivamente los ingredientes activos o como una única preparación que comprende ambos ingredientes activos.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar debidamente con base en la dosis usada en situaciones sintomáticas. La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar debidamente dependiendo del sujeto a quien se administra, la vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, combinaciones y similares. Cuando el sujeto de administración es humano, por ejemplo, se pueden usar de 0,01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Aquí, como el agente terapéutico para la diabetes mellitus, se pueden mencionar, por ejemplo, preparaciones insulínicas (p. ej., preparaciones insulínicas de origen animal extraídas del páncreas de bovinos o cerdos; preparaciones insulínicas de origen humano genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; insulina cinc; insulina protamina cinc; fragmentos o derivados de la insulina (p. ej., INS-1), preparaciones insulínicas orales), sensibilizadores a la insulina (p. ej., sensibilizadores a la insulina o una sal de la misma (preferiblemente, clorhidrato), rosiglitazona o una sal de los mismos (preferiblemente maleato), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, los compuestos

descritos en los documentos WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639o WO2008/099794), inhibidores de la α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (p. ej., metformina, buformina o una sal de las mismas (p. ej., clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o una sal de calcio hidratada de los mismos], inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (p. ej., Alogliptina o una sal de la misma (preferiblemente, benzoato), Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, Teneligliptina, Linagliptina, Anagliptina, Melogliptina, Dutogliptina, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, Trelagliptina o una sal de los mismos (preferiblemente, succinato)), agonistas beta-3 (p. ej., N-5984), agonistas GPR40 (p. ej., fasiglifam, compuesto descrito en los documentos WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 o WO2008/001931), agonistas de los receptores GLP-1 [p. ej., GLP-1, preparaciones con GLP-1 MR, liraglutida, exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, albiglutida], agonistas de la amilina (p. ej., pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de la glucogen fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón, inhibidores de la FBPasa), inhibidores del SGLT2 (cotransportador 2 de sodio-glucosa) (p. ej., dapagliflocina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflocina, ASP1941), inhibidores del SGLT1, inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej., BVT-3498), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de las IKK (p. ej., AS-2868), fármacos de mejora de la resistencia a la leptina, agonistas de los receptores de la somatostatina, activadores de las glucoquinasas (p. ej., Piragliatina, AZD1656, AZD6370, TTP-355, compuesto descrito en los documentos WO006/112549, WO007/028135, WO008/047821, WO008/050821, WO008/136428 o WO008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa) y similares.

Como agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, por ejemplo, se pueden mencionar inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., tolrestato, epalrestato, zopolrestato, fidarestato, CT-112, ranirestato (AS-3201), lidorestato), el factor neurotrópico y agentes de aumento del mismo (p. ej., NGF, NT-3, BDNF, el agente de fomento de la producción/secreción neurotrópica descrito en el documento WO01/14372 (p. ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol), compuesto descrito en el documento WO2004/039365), fármacos que favorecen la regeneración nerviosa (p. ej., Y-128), inhibidores de las PKC (p. ej., mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, Piridorina, piridoxamina), agonistas de los receptores del GABA (p. ej., gabapentina, pregabalina), inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (p. ej., duloxetina), inhibidores de los canales de sodio (p. ej., lacosamida), secuestrantes de oxígeno activo (p. ej., ácido tiocítico), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida, mexiletina), agonistas de los receptores de la somatostatina (p. ej., BIM23190), inhibidores de la quinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Como agente terapéutico para la hiperlipidemia se pueden mencionar, por ejemplo, compuestos de estatinas (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, cerivastatina o una sal de las mismas (p. ej., sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la síntesis del escualeno (p. ej., los compuestos descritos en el documento WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxacepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibratos (p. ej., bezafibrato, clobfibrato, simfibrato, clinofibrato), resinas de intercambio aniónico (p. ej., colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p. ej., nicomol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitosterol (p. ej., soisterol, gamma orizanol), inhibidores de la absorción del colesterol (p. ez., zetia), inhibidores de la CETP (p. ej., dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácidos grasos omega-3 (p. ej., ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 90) y similares.

Ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (p. ej., captoprilo, enalaprilo, delaprilo, etc.), antagonistas de la angiotensina II (p. ej., candesartán cilexetilo, candesartán, losartán, losartán potásico, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, azilsartán, azilsartán medoxomilo), antagonistas del calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina, cilnidipina, etc.), betabloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol), inhibidores de la renina (p. ej., aliskiren), clonidina y similares.

Ejemplos de los agentes antiobesidad incluyen inhibidores de la recaptación de monoaminas (p. ej., fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor 2C de serotonina (p. ej., lorcaserina), agonistas del receptor 6 de serotonina, receptor H3 de histamina, modulador de GABA (p. ej., topiramato), antagonistas de los receptores de la MCH (p. ej., SB-568849; SNAP-7941; los compuestos descritos en los documentos WO01/82925 o WO01/87834), antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., velneperit), antagonistas de los receptores de cannabinoides (p. ej., rimonabant, taranabant), antagonistas de la grelina, antagonistas de los receptores de grelina, inhibidores enzimáticos de la grelinaciclación, antagonistas de los receptores de opioides (p. ej., GSK-1521498), antagonistas de

- los receptores de las orexinas (p. ej., almoxant), agonistas del receptor 4 de las melanocortinas, inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej., AZD-4017), inhibidores de las lipasas pancreáticas (p. ej., orlistat, cetilistat), agonistas beta-3 (p. ej., N-5984), inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores enzimáticos de la esteroil-CoA desaturada, inhibidores de las proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales (p. ej., R-256918), inhibidores de los cotransportadores de Na-glucosa (p. ej., JNJ-28431754, dapagliflozina, canagliflozina, remogliflozina), inhibidores del NFkappa (p. ej., HE-3286), agonistas de los PPAR (p. ej., GFT-505, DRF-11605), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato de sodio, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (p. ej., PSN-821), activadores de la glucoquinasa (p. ej., AZD-1656), leptina, derivados de la leptina (p. ej., metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de la colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), p. ej., preparaciones de GLP-1 animal extraídas del páncreas de bovinos o cerdos; preparaciones de GLP-1 humano genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados del GLP-1 (p. ej., exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (p. ej., pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (p. ej., PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (p. ej. preparaciones de FGF21 animal extraídas del páncreas de bovinos o cerdos; preparaciones de FGF21 humano genéticamente sintetizadas usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados del FGF21), combinación de una preparación de liberación prolongada de clorhidrato de naltrexona y una preparación de liberación prolongada de clorhidrato de bupropión, agentes anorexigénicos (p. ej., P-57) y similares.
- 20 Como el diurético, por ejemplo, se pueden mencionar derivados de la xantina (p. ej., teobromina con salicilato de sodio, teobromina con salicilato de calcio), preparaciones de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocortiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (p. ej., espironolactona, triamtereno, canrenoato de potasio), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida), agentes de clorobencenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida,
- 25 isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.
- Como agente antitrombótico, por ejemplo, se pueden mencionar heparina (p. ej., heparina de sodio, heparina de calcio, enoxaparina de sodio, dalteparina de sodio), warfarina (p. ej., warfarina de potasio), fármacos antitrombina (p. ej., aragatroban, dabigatran), agentes trombolíticos (p. ej., uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación de plaquetas (p. ej., ticlopidina clorhidrato, clopidogrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sodio, sarpogrelato clorhidrato, prasugrel, ticagrelor), inhibidores del Fxa (p. ej., rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuesto descrito en los documentos WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 o WO2005/113504) y similares.
- 35 El momento de administración del fármaco concomitante anteriormente mencionado no está limitado y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada al sujeto a quien se administra. La dosis del fármaco concomitante se puede ajustar a la dosis usada en situaciones sintomáticas y se puede determinar debidamente dependiendo del sujeto a quien se administra, la vía de administración, la enfermedad, combinaciones y similares. La forma de administración del fármaco concomitante no
- 40 está especialmente limitada y solo es necesario que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en el momento de su administración. Ejemplos de tales formas de administración incluyen las siguientes:
- 1) administración de una única preparación obtenida mediante procesado simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,
 - 2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco
 - 45 concomitante, que se han producido de forma independiente, mediante la misma vía de administración,
 - 3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido de forma independiente, mediante la misma vía de administración de forma escalonada,
 - 4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco
 - 50 concomitante, que se han producido de forma independiente, mediante diferentes vías de administración,
 - 5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido de forma independiente, mediante diferentes vías de administración de forma escalonada (p. ej., administración en orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en orden inverso) y similares.
- 55 La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar debidamente dependiendo del sujeto a quien se administra, la vía de administración, la enfermedad y similares.

A continuación, se describen procedimientos para producir el compuesto de la presente invención.

- 60 En los procedimientos de producción que se proporcionan a continuación, los materiales de partida o reactivos usados

en cada etapa y los compuestos obtenidos pueden, cada uno, formar una sal. Ejemplos de una sal de este tipo incluyen los mismos que la sal anteriormente mencionada del compuesto de la presente invención y similares.

5 Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, se puede convertir en una sal de interés mediante un procedimiento conocido *per se*. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en una forma libre o en un tipo diferente de sal de interés mediante un procedimiento conocido *per se*.

10 El compuesto obtenido en cada etapa se puede usar en la reacción posterior directamente en forma de una disolución de reacción del mismo o después de haber sido obtenido como un producto en bruto. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y/o purificar a partir de la mezcla de reacción mediante medios de separación tales como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares de acuerdo con un procedimiento convencional.

15 Cuando los compuestos de los materiales de partida o reactivos para cada etapa están comercialmente disponibles, estos productos comercialmente disponibles se pueden usar directamente.

20 Para la reacción en cada etapa, el tiempo de reacción puede ser diferente dependiendo del reactivo o disolvente usado y es generalmente de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

Para la reacción en cada etapa, la temperatura de reacción puede ser diferente dependiendo del reactivo o disolvente usado y es generalmente de -78C («C» representa «grados Celsius») a 300C, preferentemente -78C a 150C, a menos que se especifique lo contrario.

25 Para la reacción en cada etapa, la presión puede ser diferente dependiendo del reactivo o disolvente usado y es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferentemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

30 Para la reacción en cada etapa se puede usar, por ejemplo, un equipo de síntesis con microondas tales como el modelo Initiator fabricado por Biotage Japan Ltd. y similares. La temperatura de reacción puede ser diferente dependiendo del reactivo o disolvente usado y es generalmente de 300C, preferentemente de 50C a 250C, a menos que se especifique lo contrario. El tiempo de reacción puede ser diferente dependiendo del reactivo o disolvente usado y es generalmente de 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 1 minuto a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

35 Para la reacción en cada etapa, un reactivo se usa en una cantidad de 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, preferentemente de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, respecto a un sustrato, a menos que se especifique lo contrario. Cuando un reactivo se usa como un catalizador, el reactivo se usa en una cantidad de 0,001 equivalentes a 1 equivalente, preferentemente de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, respecto a un sustrato. Cuando un reactivo también sirve como un disolvente de la reacción, el reactivo se usa en la cantidad del disolvente.

40 Para la reacción en cada etapa, la reacción se lleva a cabo sin un disolvente o después de la disolución o suspensión en un disolvente adecuado, a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos específicos del disolvente incluyen los disolventes descritos en los Ejemplos y los siguientes:

45 Alcoholes: metanol, etanol, alcohol de tert-butilo, 2-metoxietanol, etc.;
Éteres: dietil éter, difenil éter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc.;
Hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, etc.; Hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, etc.;
Amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.; Hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, etc.;

50 Nitrilos: acetonitrilo, etc.;
Sulfóxidos: dimetil sulfóxido, etc.;
Bases orgánicas aromáticas: piridina, etc.;
Anhídridos de ácidos: anhídrido acético, etc.;

55 Ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.;

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.; Ésteres: acetato de etilo, etc.;

Cetonas: acetona, metil etil cetona, etc.; y Agua.

Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de dos o más de los mismos en una proporción adecuada.

60 Cuando se usa una base para la reacción en cada etapa, se usa, por ejemplo, cualquiera de las bases siguientes o las bases descritas en los Ejemplos.

Bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, etc.; Sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, etc.;

Bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecano, imidazol, piperidina, etc.;

5 Alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etc.;

Hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, etc.;

Amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.; y

Litios orgánicos: n-butillitio, etc.

10 Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa, se usa, por ejemplo, cualquiera de los ácidos o catalizadores ácidos siguientes o los ácidos o catalizadores ácidos descritos en los Ejemplos.

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.;

Ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-

15 alcanforsulfónico, etc.; y

ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro y dietil éter, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc.

La reacción en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, el
 20 procedimiento descrito en los documentos Jikken Kagaku Koza (Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), 5th Ed., Vol. 13-19 (editado por The Chemical Society of Japan); Shin Jikken Kagaku Koza (New Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), Vol. 14-15 (editado por The Chemical Society of Japan); Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESIS
 25 Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, publicado por Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989), etc., o el procedimiento descrito en los Ejemplos, a menos que se indique lo contrario.

30

La reacción de protección o desprotección de un grupo funcional en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, el procedimiento descrito en los documentos «Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.» (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); «Protecting Groups 3rd Ed.» (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), etc., o el procedimiento descrito en los Ejemplos.

35

Ejemplos de grupos protectores para el grupo hidroxilo o el grupo hidroxilo fenólico de un alcohol o similares incluyen grupos protectores tipo éter tales como metoximetil éter, bencil éter, t-butildimetilsilil éter, tetrahidropiranyl éter y similares; grupos protectores tipo ésteres de ácidos carboxílicos tales como éster del ácido acético y similares; grupos protectores tipo ésteres de ácidos sulfónicos tales como éster del ácido metanosulfónico y similares; grupos
 40 protectores tipo ésteres de ácidos carboxílicos tales como éster del ácido acético y similares;

Ejemplos de grupos protectores para el grupo carbonilo de un aldehído incluyen grupos protectores tipo acetal tales como dimetil acetal y similares; grupos protectores tipo acetal cíclicos tales como 1,3-dioxano cíclico y similares; etc.

45 Ejemplos de grupos protectores para el grupo carbonilo de una cetona incluyen grupos protectores tipo cetal tales como dimetil cetal y similares; grupos protectores tipo cetal cíclicos tales como 1,3-dioxano cíclico y similares; grupos protectores tipo oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores tipo hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona y similares; etc.

50 Ejemplos de grupos protectores para el grupo carboxilo incluyen grupos protectores tipo éster tales como metil éster y similares; grupos protectores tipo amida tales como N,N-dimetilamida y similares; etc.

Ejemplos de grupos protectores para el tiol incluyen grupos protectores tipo éter tales como benciltio éter y similares; grupos protectores tipo éster tales como éster del ácido tioacético, tiocarbonato, tiocarbamato y similares; etc.

55

Ejemplos de grupos protectores para el grupo amino o un anillo heterocíclico aromático tales como imidazol, pirrol, indol o similares incluyen grupos protectores tipo carbamato tales como carbamato de bencilo o similares; grupos protectores tipo amida tales como acetamida y similares; grupos protectores tipo alquilamina tales como N-trifenilmetilamina y similares; grupos protectores tipo sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares; etc.

60

Un grupo protector se puede eliminar mediante un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, un procedimiento que usa ácidos, bases, luz ultravioleta, hidracina, fenilhidracina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio o halogenuro de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un procedimiento de reducción o similares.

5

En caso de llevar a cabo una reacción de reducción en cada etapa, ejemplos del agente reductor usado incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos tales como complejo de boranotetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; etc. Se puede usar un catalizador tal como paladio-carbón, un catalizador de Lindlar o similares en el procedimiento para reducir un triple enlace o doble enlace carbono-carbono.

En caso de llevar a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, ejemplos del agente oxidante usado incluye perácidos tales como ácido m-cloroperbenzóico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo y similares; 15 percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; peryodatos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos con yodo de elevada valencia tales como yodosilbenceno y similares; reactivos con manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; plomos tales como tetracetato de plomo y similares; reactivos con cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivos de Jones y similares; 20 compuestos de halógenos tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo trióxido de azufre-piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ); etc.

En caso de llevar a cabo una reacción de ciclación con radicales en cada etapa, ejemplos del iniciador radicalario usado incluyen compuestos azo tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores radicalarios 25 hidrosolubles tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanóico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo; etc. Ejemplos del reactivo radicalario usado incluyen tributylestannano, tris(trimetilsilil)silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de Wittig en cada etapa, ejemplos del reactivo de Wittig usado incluyen 30 fosforanos de alquilideno. Los fosforanos de alquilideno se pueden preparar mediante un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.

En caso de llevar a cabo una reacción de Horner-Emmons en cada etapa, ejemplos del reactivo usado incluyen ésteres del ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases 35 tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, ejemplos del reactivo usado incluyen un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o un agente alquilante (p. ej., halogenuros de alquilo, alcoholes, olefinas, etc.). Alternativamente, se puede usar un ácido orgánico o inorgánico en vez del ácido de Lewis y se puede usar un anhídrido 40 de ácido tal como anhídrido acético o similar en vez del cloruro de ácido.

En caso de una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se usan como reactivos un nucleófilo (p. ej., aminas, imidazol, etc.) y una base (p. ej., sales básicas, bases orgánicas, etc.).

45 En caso de llevar a cabo una reacción de adición nucleófila mediada por carbanión, reacción de adición 1,4 nucleófila mediada por carbanión (reacción de adición de Michael) o reacción de sustitución nucleófila mediada por carbanión en cada etapa, ejemplos de la base usada para generar un carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

50 En caso de llevar a cabo una reacción de Grignard en cada etapa, ejemplos del reactivo de Grignard incluyen halogenuros de aril magnesio tales como bromuro de fenil magnesio y similares; y halogenuros de alquil magnesio tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar mediante un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, la reacción del halogenuro de alquilo o el halogenuro de arilo con magnesio metálico en presencia de éter o tetrahidrofurano como disolvente.

55

En caso de llevar a cabo una reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se usan como reactivos un compuesto de metileno activo rodeado de dos grupos salientes con dos electrones (p. ej. ácido malónico, malonato de dietilo, malonitrilo, etc.) y una base (p. ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas).

60 En caso de llevar a cabo una reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se usan como reactivos cloruro de fosforilo

y un derivado amínico (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.).

En caso de llevar a cabo la reacción de azidación de alcoholes, halogenuros de alquilo o ésteres de ácidos sulfónicos en cada etapa, ejemplos del agente de azidación usado incluyen difenilfosforilazida (DPPA), azida de trimetilsililo, azida de sodio y similares.

Para la azidación de alcoholes se usan, por ejemplo, un procedimiento que usa difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un procedimiento que usa trimetilsilil azida y un ácido de Lewis o similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, ejemplos del agente reductor usado incluyen triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando un sustrato es un compuesto amínico, ejemplos del compuesto carbonílico usado incluyen paraformaldehído, así como aldehídos tales como acetaldehído y similares y cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando un sustrato es un compuesto carbonílico, ejemplos de las aminas usadas incluyen aminas primarias tales como amoniaco, metilamina y similares; aminas secundarias como dimetilamina y similares; etc.

En caso de llevar a cabo una reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan como reactivos ésteres de ácidos azodicarboxílicos (p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina.

En caso de llevar a cabo una reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de formación de urea en cada etapa, ejemplos del reactivo usado incluyen halogenuros de acilo tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; anhídridos de ácido, ésteres activos y ácidos carboxílicos activados tales como éster de ácido sulfúrico y similares. Ejemplos del activador para ácidos carboxílicos incluyen agentes condensadores con carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes condensadores con triacina tales como cloruro n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes condensadores con ésteres del ácido carbónico tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilamino fosfonio (reactivo de BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; halo-formatos de alquilos inferiores tales como cloroformato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de los mismos; etc. En caso de usar un agente condensador con carbodiimida, se puede añadir además a la reacción un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) o similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de acoplamiento en cada etapa, ejemplos del catalizador metálico usado incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y similares; compuestos de níquel tales como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(I) y similares; compuestos de platino; etc. Se puede añadir además una base a la reacción. Ejemplos de una base de este tipo incluyen bases inorgánicas, sales básicas y similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, habitualmente se usa pentasulfuro de difósforo como un agente de tiocarbonilación. Además del pentasulfuro de difósforo, se puede usar un reactivo que tenga una estructura 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro, tal como el 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro(reactivo de Lawesson) o similares.

En caso de llevar a cabo una reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, ejemplos del agente halogenante usado incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Se pueden aplicar a la reacción calor, luz o un iniciador radicalario tal como peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo o similares para acelerar así la reacción.

En caso de llevar a cabo la reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, ejemplos del agente halogenante usado incluyen un ácido halogenhídrico y un halogenuro de ácido de un ácido inorgánico, específicamente ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclorigenuro de fósforo o similares para la cloración y ácido bromhídrico al 48 % o similares para la bromación. Además, se puede usar un procedimiento para obtener un halogenuro de alquilo a partir de un alcohol por la acción de una trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, etc. Alternativamente, se puede usar un procedimiento para sintetizar un halogenuro de alquilo mediante dos etapas de reacción que implica la conversión de un alcohol en un éster de ácido sulfónico y la posterior reacción con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

En caso de llevar a cabo una reacción de Arbuzov en cada etapa, ejemplos del reactivo usado incluyen halogenuros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como trietilfosfito, tri(isopropil)fosfito y similares.

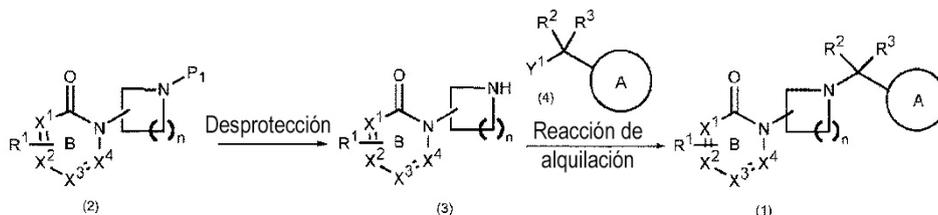
- 5 En caso de llevar a cabo una reacción de esterificación de sulfonas en cada etapa, ejemplos del agente sulfonante usado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

- 10 En caso de llevar a cabo una reacción de hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster de t-butilo se pueden añadir ácido fórmico, trietilsilano o similares para retener de forma reductora subproductos del catión t-butilo.

- 15 En caso de llevar a cabo una reacción de deshidratación en cada etapa, ejemplos del agente deshidratante usado incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de difósforo, oxiclorigo de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido fosfórico y similares.

El compuesto (1) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (2).

[Comp. 14]



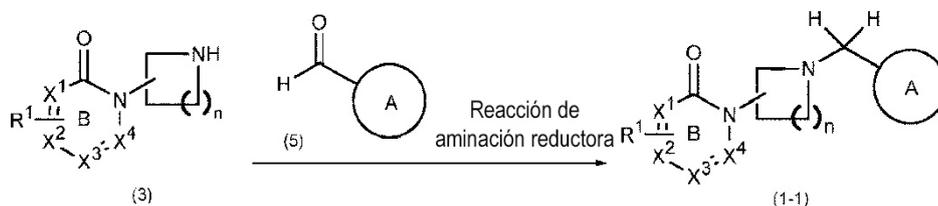
20

donde P¹ representa un grupo protector para el grupo amino; Y¹ representa un grupo sulfonato o un átomo de halógeno; y el resto de los grupos son tal como se definieron anteriormente.

- 25 El compuesto (1) se puede producir mediante una reacción de alquilación usando el compuesto (3), el compuesto (4) y una base. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. El compuesto (4) se puede producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

- 30 De los compuestos (1), el compuesto (1-1) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (3).

[Comp. 15]

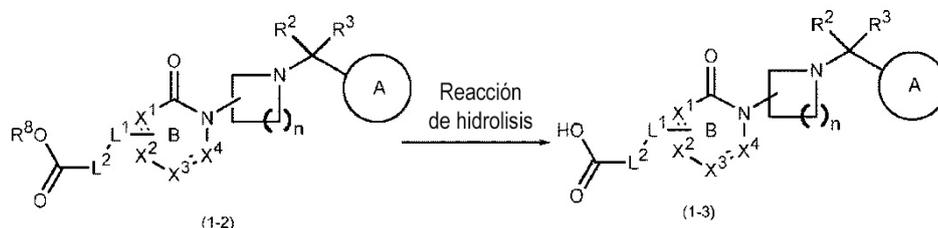


Los compuestos (5) se pueden producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

35

De los compuestos (1), el compuesto (1-3) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (1-2), donde -L¹-L²CO₂H es COOH o OCH₂COOH y R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

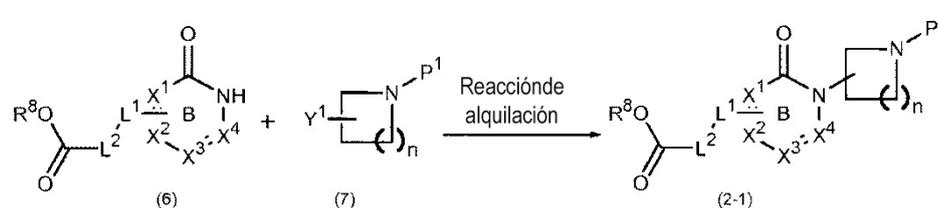
[Comp. 16]



De los compuestos (2), el compuesto (2-1) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (6) y el compuesto (7), donde R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

5

[Comp. 17]

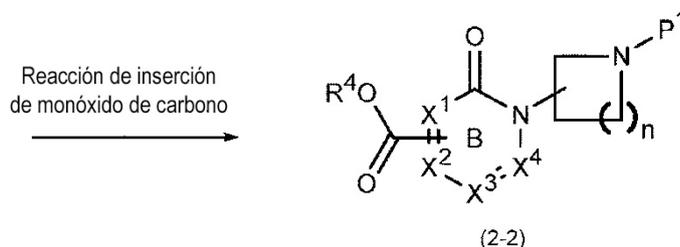
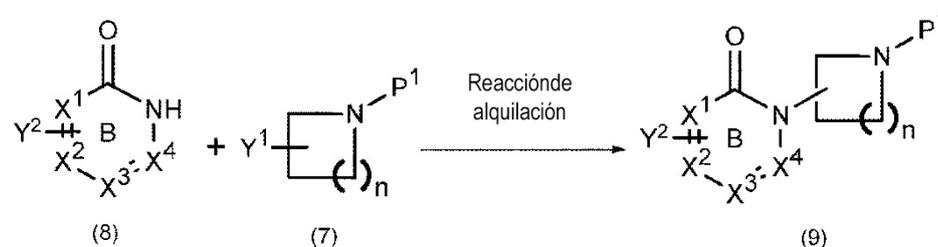


El compuesto (2-1) se puede producir mediante una reacción de alquilación usando el compuesto (6), el compuesto (7) y una base. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de potasio y similares. El compuesto (6) y el compuesto (7) se pueden producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

10

De los compuestos (2), el compuesto (2-2) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (8) y el compuesto (7).

[Comp. 18]



15

donde Y² representa un grupo sulfonato, un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo protegido y R⁴ es el mismo que R⁸, que es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. El compuesto (8) se puede producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

20

El compuesto (9) se puede producir mediante una reacción de alquilación usando el compuesto (8), el compuesto (7) y una base. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de potasio y

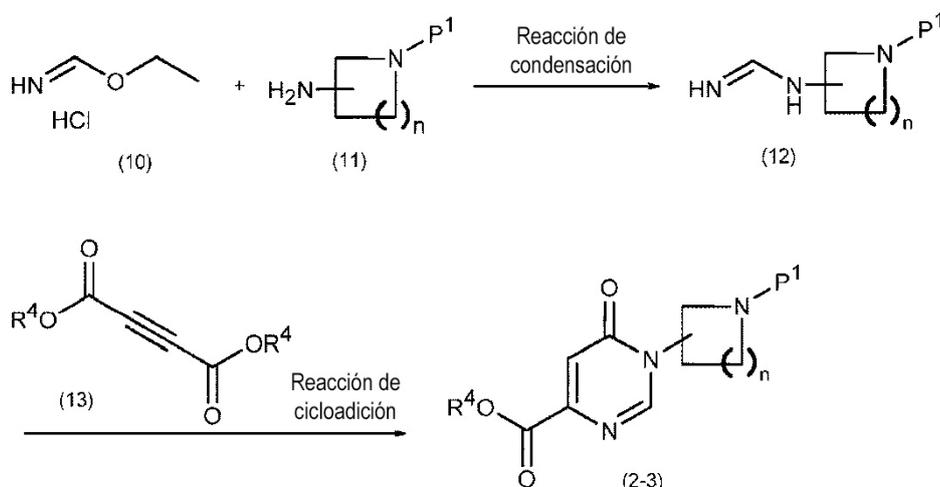
similares.

El compuesto (2-2) se puede producir mediante una reacción de inserción de monóxido de carbono usando el compuesto (9), monóxido de carbono, una base y un catalizador de paladio. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio, un aducto en diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y similares. Ejemplos de la base incluyen trietilamina y similares.

De los compuestos (2), el compuesto (2-3) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (10) y el compuesto (11).

10

[Comp. 19]



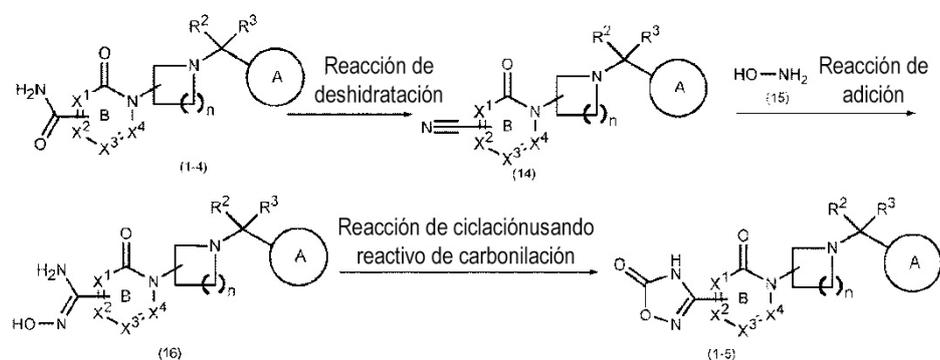
El compuesto (12) se puede producir mediante la reacción de condensación del compuesto (10) y el compuesto (11).

15 El compuesto (2-3) se puede producir mediante una reacción de cicloadición usando el compuesto (12), el compuesto (13) y una base. Ejemplos de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El compuesto (10) y el compuesto (11) se pueden producir cada uno mediante un procedimiento conocido *per se*.

De los compuestos (1), el compuesto (1-5) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (1-4).

20

[Comp. 20]



El compuesto (14) se puede producir mediante una reacción de deshidratación usando el compuesto (1-4), un agente deshidratante y una base. Ejemplos del agente deshidratante incluyen anhídrido trifluoroacético y similares. Ejemplos de la base incluyen trietilamina y similares.

El compuesto (16) se puede producir mediante una reacción de adición usando el compuesto (15) y una base.

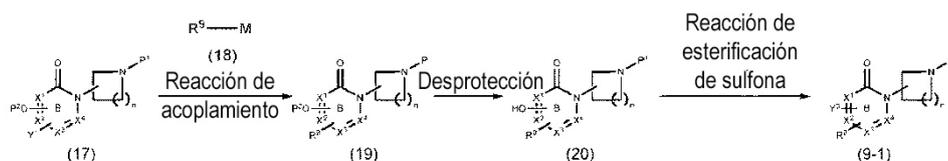
Ejemplos de la base incluyen bicarbonato de sodio y similares. Se puede usar una sal del compuesto (15).

El compuesto (1-5) se puede producir mediante la reacción de ciclación del compuesto (16) usando un reactivo de carbonilación y una base. Ejemplos del reactivo de carbonilación incluyen 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol, difosgeno, 5 trifosgeno, clorofornato de fenilo y similares. Ejemplos de la base incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]unde-7-ceno (DBU) y similares. El compuesto (15) se puede producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

De los compuestos (9), el compuesto (9-1) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (17).

10

[Comp. 21]

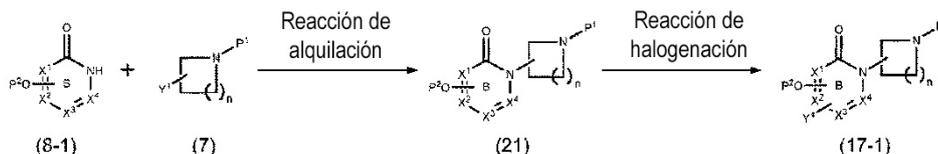


donde P² representa un grupo protector para el grupo hidroxilo; M representa ácido borónico (B(OR)₂ o B·F₃K⁺) o un halogenuro de cinc; R⁹ representa un alquilo C₁₋₆; y Y³ representa un grupo sulfonato. El compuesto (18) se puede producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

15

De los compuestos (17), el compuesto (17-1) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (8-1) y el compuesto (7).

[Comp. 22]



20

donde Y⁴ representa un átomo de halógeno.

El compuesto (21) se puede producir mediante una reacción de alquilación usando el compuesto (8-1), el compuesto (7) y una base. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de potasio y similares. El compuesto (8-1) se puede producir mediante un procedimiento conocido *per se*.

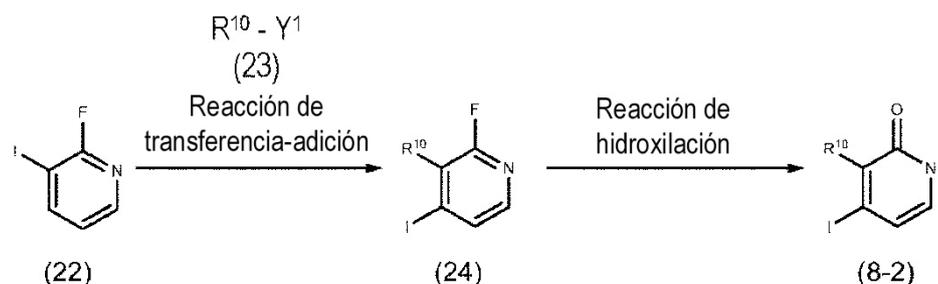
25

El compuesto (17-1) se puede producir mediante la reacción de halogenación del compuesto (21) con un agente halogenante. Ejemplos del agente halogenante incluyen N-yodosuccinimida (NIS), N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), yodo, bromo, cloruro de sulfurilo y similares.

30

De los compuestos (8), el compuesto (8-2) se puede producir mediante un procedimiento mencionado posteriormente a partir del compuesto (22).

[Comp. 23]



35

donde R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆.

El compuesto (24) se puede producir mediante una reacción de transferencia-adición usando el compuesto (22), una base y el compuesto (23). Ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, n-butillitio y similares. El compuesto (22) y el (23) se pueden producir cada uno mediante un procedimiento conocido *per se*.

El compuesto (8-2) se puede producir mediante una reacción de hidroxilación usando el compuesto (24) y un ácido. Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

10 La presente invención se explica con detalle a continuación en referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de ensayos y Ejemplos de formulación, que no se deben interpretar como limitativos. Además, la presente invención se puede modificar sin apartarse del alcance de la invención.

15 El término «temperatura ambiente» en los siguientes ejemplos indica el intervalo, generalmente, de aproximadamente 10C a aproximadamente 35C. Una proporción usada para un disolvente mezclado indica una proporción en volumen, a menos que se especifique lo contrario. % indica % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

20 El término «NH» en cromatografía en columna con gel de sílice indica que se usó un gel de sílice con enlaces aminopropilsilano. El término «diol» en cromatografía en columna con gel de sílice indica que se usó un gel de sílice con enlaces 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. El término «C18» en HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución) indica que se usó un gel de sílice con enlaces octadecilo. Una proporción usada para los disolventes de elución indica una proporción en volumen, a menos que se especifique lo contrario.

Las abreviaturas descritas a continuación se usan en los Ejemplos siguientes.

25 THF: tetrahidrofurano
DMF: dimetilformamida
DMA: dimetilacetamida
DME: 1,2-dimetoxietano
DMSO: dimetil sulfóxido

30 El espectro RMN ¹H (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) se obtuvo mediante RMN con transformada de Fourier. Se usó un equipo ACD/SpecManager (nombre comercial) o similar. No se ha hecho mención de los picos muy anchos de los protones de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares.

35 Otras abreviaciones usadas en el presente documento tienen los significados que se describen a continuación.

s: singulete
d: doblete
t: triplete
q: cuatriplete

40 quin: quintuplete
m: multiplete
br: ancho

J: constante de acoplamiento
Hz: hercio

45 CDCl₃: cloroformo deuterado
DMSO-d₆: d₆-dimetil sulfóxido
CD₃OD: metanol deuterado
¹H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones
TFA: ácido trifluoroacético

50 El EM (espectro de masas) se midió usando CL/EM (espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos). Se usó ESI (ionización por electrospray) o APCI (ionización química a presión atmosférica) como técnica de ionización. No se usaron ni un modo positivo (ESI+) ni un modo negativo (ESI-) como modo de ionización y no se describió ningún dato. Los datos se indicaron como el valor medido real (hallado). En general, se observaron picos iónicos moleculares. En caso de un compuesto que tenga un grupo tert-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico de iones fragmentados derivado de la eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo o el grupo tert-butilo (-tBu). En caso de un compuesto que tenga un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico de iones fragmentados derivado de la eliminación de H₂O. En caso de una sal, generalmente se observa un pico de ion molecular o un pico de ion fragmentado de una forma libre.

60

Ejemplo 1**Ácido 1-(1-(4-Ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico****5 A) 2-(Benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo**

Se añadieron yodo (40 mg) y 1,2-dibromoetano (0,5 mL) a una mezcla de magnesio (11,8 g) y éter dietílico anhidro (250 mL), a continuación, se añadió lentamente bromociclobutano (44,0 g) a la misma y la mezcla se agitó a 40C durante 2 horas. Se añadió una disolución en THF (450 mL) de cloruro de cinc (54 g) preparada a 160C a elevado vacío a la mezcla de reacción a 0C y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 1 hora. Se desgasificó una mezcla de 2-(benciloxi)-4-yodobenzoato de metilo (20 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,97 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,14 g) y THF (500 mL) con una corriente de argón. El reactivo de cinc (350 mL) preparado anteriormente se añadió a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a 60C. La mezcla de reacción se filtró sobre celita. El disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (9,5 g).
EM (ESI+): [M+H]⁺ 297,3.

20 B) 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo

Se añadió carbonato de sodio (7,51 g) a una disolución en diclorometano (150 mL) de 2-(benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo (14 g), a continuación, se añadió lentamente a la misma una disolución en diclorometano (25 mL) de bromo (3,17 mL) a 10C y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (12,2 g).
EM (ESI+): [M+H]⁺ 375,1.

C) 2-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-ciclopropilbenzoato de metilo

35 Se añadieron ácido ciclopropilborónico (6,18 g) y carbonato de sodio (15,3 g) a una disolución mezclada de 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo (13,5 g) en tolueno (240 mL) y agua (60 mL) y la mezcla se desgasificó durante 20 minutos con una corriente de argón. A continuación, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,25 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,80 g) a la misma y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y la celita se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salino saturado en este orden y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,5 g).
EM (ESI+): [M+H]⁺ 337,3.

45 D) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Se desgasificó una disolución en metanol (100 mL) de 2-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-ciclopropilbenzoato de metilo (8,5 g) durante 20 minutos con una corriente de nitrógeno. A continuación, se añadió paladio sobre carbón al 10 % (que contenía el 55 % de agua, 1,1 g) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,0 g).
EM (ESI+): [M+H]⁺ 247,2.

55 E) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se añadieron carbonato de cesio (3,44 g) y yodoetano (0,55 mL) a una disolución en DMF (25 mL) de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (1,3 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salino saturado en este orden y se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,2 g).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 275,5.

5 F) 4-Ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M disolución en THF, 12,0 mL) a 0C a una disolución en THF (50 mL) de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (3,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0C, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salino saturado en este orden y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida.

Se añadió dióxido de manganeso (8,4 g) en pequeñas cantidades a temperatura ambiente a una disolución en acetona (40 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 245,5.

G) 4-(4-Bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió tert-butóxido de potasio (7,09 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 4-bromopiridin-2(1H)-ona (10 g) en DME (287 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadieron a la misma carbonato de potasio (15,9 g) y 4-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (37,8 g) y la mezcla se agitó a 85C durante 1 día, a 95C durante 1 día y a 100C durante 1 día en atmósfera de nitrógeno. Se añadió salino saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,7 g).

EM (ESI+): [M+H-tBu]⁺ 301,1.

30

H) 1-(1-(Tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (14,7 g), trietilamina (11,5 mL), metanol (50 mL), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (3,01 g) y DMF (137 mL) a 80C durante 4 horas en atmósfera de monóxido de carbono de 0,3 MPa. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y cromatografía en columna con gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,32 g).

EM (ESI+): [M+H-tBu]⁺ 281,2.

40

I) 1-(1-(4-Ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (500 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70C durante 1 hora y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadieron 4-Ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído (436 mg), THF (3 mL) y DMA (1 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (945 mg) a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salino saturado y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (567 mg).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 465,4.

50

J) Ácido 1-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico Se agitó una mezcla de 1-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (567 mg), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 mL) y etanol (3 mL) a 70C durante 2 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta 4 usando ácido clorhídrico 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración y recristalización (DMSO/etanol) para obtener el compuesto del título (358 mg).

60

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,45-0,55 (2H, m), 0,80-0,91 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,66-2,39 (13H, m), 2,97 (2H, d, J = 11,5 Hz), 3,51 (2H, s), 3,76-3,95 (1H, m), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,53-4,74 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 7,1, 1,8 Hz), 6,81 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz).

5 Ejemplo 2

Ácido 1-(1-((5-Ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico

10 A) 6-(4-Fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

Se añadieron en este orden 2-cianoacetamida (4,31 g) y 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (9,00 g) a una mezcla de hidruro de sodio (60% aceite, 4,10 g) y DMF (90 mL) y la mezcla resultante se agitó a 105C durante 2 horas. El disolvente se destiló. Se añadió agua al residuo obtenido y, a continuación, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido acético y se agitó a 70C durante 15 minutos. Se añadió metanol a la mezcla de reacción para lograr una suspensión y el sólido depositado se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (9,98 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,89 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz).

20 B) 5-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

Se añadió N-bromosuccinimida (3,66 g) a una mezcla de 6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (4,00 g), THF (30 mL) y metanol (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se disolvió y el residuo obtenido se suspendió en un disolvente mezclado de agua, acetato de etilo y hexano. A continuación, el sólido obtenido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (5,18 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,28-7,44 (2H, m), 7,63 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,54 (1H, s), 13,11 (1H, brs).

C) 5-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinonitrilo

Se añadió 2-bromopropano (3,32 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (5,18 g), carbonato de potasio (4,89 g) y DMF (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,92 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,41 (6H, d, J = 6,2 Hz), 5,27-5,56 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,66-7,82 (2H, m), 8,08 (1H, s).

D) 5-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo

Se añadió una disolución acuosa 8 M de hidróxido de potasio (22,1 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinonitrilo (5,92 g) y etanol (50 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a 0C, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, se destiló el disolvente a presión reducida.

Se añadieron carbonato de potasio (4,88 g) y yodometano (1,66 mL) a una mezcla del residuo obtenido y DMF (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,65 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,91 (3H, s), 5,35-5,51 (1H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 8,9, 5,4 Hz), 8,38 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo

Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (635 mg) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo (3,65 g), ácido ciclopropilborónico (2,55 g), dicitlohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (610 mg), una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (14,9 mL) y tolueno (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100C durante 2 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,18 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,60-0,68 (2H, m), 0,79-0,99 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,87-2,00 (1H, m), 3,89 (3H, s), 5,37-5,53 (1H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,71-7,80 (2H, m), 7,82 (1H, s).

5

F) 5-Ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinaldehído

Se añadió una disolución en THF (20 mL) de 5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinato de metilo (3,17 g) a una suspensión en THF (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (365 mg) con enfriamiento en hielo en atmósfera de nitrógeno. Después de agitación a la misma temperatura que antes durante 30 minutos, se añadieron a la misma agua (0,35 mL) y una disolución acuosa al 15 % de hidróxido de sodio (0,35 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió adicionalmente agua (1,05 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió dióxido de manganeso (8,36 g) a una disolución en tolueno (30 mL) del residuo obtenido y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,45 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,58-0,72 (2H, m), 0,87-0,99 (2H, m), 1,40 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,81-2,01 (1H, m), 5,35-5,66 (1H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,69-7,84 (3H, m), 10,36 (1H, s).

20 G) 1-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo

La mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (150 mg) y ácido fórmico se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadieron 5-Ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxinicotinaldehído (174 mg) y THF (2 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (378 mg) a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (189 mg). EM (ESI+): [M+H]⁺ 520,4.

35 H) Ácido 1-(1-((5-Ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (189 mg), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,5 mL) y etanol (3 mL) a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y recristalización (etanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (91 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 0,87 (2H, d, J = 6,7 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,82-1,98 (3H, m), 2,24 (2H, d, J = 17,3 Hz), 2,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,51 (2H, s), 4,64 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,19-5,32 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,29 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,37 (1H, s), 7,74 (2H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 3

50 Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico

A) 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se añadió 2-bromopropano (6,49 mL) a una suspensión en DMF (70 mL) de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (12,8 g) y carbonato de potasio (12,7 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y, a continuación, se vertió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (14,0 g).

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,41-4,67 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,46 (1H,

d, J = 8,6 Hz).

B) 4'-Fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se agitó una mezcla de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (7,50 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (6,56 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,44 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (35,1 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,50 g) y tolueno (50 mL) a 100C durante 2 horas en atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A continuación, la fase orgánica se separó y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (NH) corta y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo
10 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,61 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,41 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,56-4,78 (1H, m), 7,07-7,19 (4H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,80-7,90 (1H, m).

15 C) 2-bromo-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se añadió ácido dibromoisocianúrico (4,60 g) a una mezcla de 4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (6,61 g) y DMF (60 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado
20 y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,53 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,45-4,69 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,06-7,18 (2H, m), 7,32-7,44 (2H, m), 8,05 (1H, s).

25

D) (2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol

Se agitó durante la noche una mezcla de 2-bromo-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (7,53 g), ácido ciclopropilborónico (4,40 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,26 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (30,8 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,31 g) y tolueno (150 mL) a 100C en atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A continuación, la fase orgánica se separó, se lavó con salino saturado y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (NH) corta y el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió una disolución en THF (50 mL) del residuo obtenido a una suspensión en THF
30 (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (2,00 g) con enfriamiento en hielo en atmósfera de nitrógeno. Después de agitación a la misma temperatura que antes durante 30 minutos, se añadieron a la misma agua (2 mL) y una disolución acuosa al 15 % de hidróxido de sodio (2 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió además agua (6 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,75 g).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,55-0,64 (2H, m), 0,68-0,83 (2H, m), 1,31-1,40 (6H, m), 1,67-1,89 (1H, m), 2,45 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,51-4,64 (1H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,73 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,34-7,45 (2H, m).

E) 2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

45

Se añadió dióxido de manganeso (16,6 g) a una disolución en tolueno (80 mL) de (2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol (5,75 g) y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título
50 (4,54 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,61-0,72 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,71 (1H, tt, J = 8,4, 5,4 Hz), 4,54-4,76 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,07-7,20 (2H, m), 7,35-7,50 (3H, m), 10,46 (1H, s).

F) 1-(1-((2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo

55

Se añadió una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (170 mg) y ácido fórmico (2 mL) y la mezcla se agitó a 70C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se destiló. Se añadieron 2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (181 mg) y THF (2 mL) al residuo obtenido y la
60 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (428 mg) a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de reacción obtenida, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (103 mg).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 519,4.

G) Ácido 1-(1-((2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se agitó una disolución mezclada de 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (103 mg), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1 mL) y etanol (2 mL) a 70C durante 1 hora. La disolución de reacción obtenida se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y, en este estado, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y recristalización (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (70,3 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,49-0,59 (2H, m), 0,71-0,84 (2H, m), 1,26 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,67-1,79 (3H, m), 1,89 (2H, d, J = 10,9 Hz), 2,22 (2H, t, J = 12,6 Hz), 3,02 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,55 (2H, s), 4,54-4,73 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 7,1, 1,8 Hz), 6,78 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,98 (1H, s), 7,27 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 4

Ácido 1-(1-(4,5-Diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

A) 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se añadió 2-yodopropano (6,42 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (7,00 g), carbonato de potasio (6,96 g) y DMF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70C durante 2 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,92 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz).

B) 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se añadieron ácido ciclopropilborónico (3,19 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (37 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,59 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,52 g) a temperatura ambiente a una disolución en tolueno (100 mL) de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (7,92 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 15 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celita y, a continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,43 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,70-0,76 (2H, m), 0,98-1,05 (2H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,82-1,93 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se añadió ácido dibromoisocianúrico (3,99 g) a temperatura ambiente a una disolución en DMF (80 mL) de 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,43 g) y la mezcla se agitó a 90C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,89 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,65-0,72 (2H, m), 1,04-1,11 (2H, m), 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,12-2,23 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,42-4,56 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,96 (1H, s).

D) 4,5-Diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se añadieron ácido ciclopropilborónico (2,83 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (33 mL),
 5 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,41 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,36 g) a temperatura ambiente a una disolución en tolueno (100 mL) de 5-bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (6,89 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 15 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celita y, a continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de
 10 magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,90 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,62-0,72 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,99-2,11 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,40-4,53 (1H, m), 6,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 0,4 Hz).

15

E) (4,5-Diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol

Se añadió una disolución en THF (15 mL) de 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,90 g) a 0C a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,71 g) y THF (85 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
 20 durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron, en este orden, agua (1,8 mL), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,8 mL) y agua (5,4 mL) a la mezcla de reacción a 0C. La mezcla se filtró sobre celita y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,22 g).RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,68 (4H, m), 0,86-1,00 (4H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,02-2,13 (1H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,41 (1H, t, J =
 25 6,5 Hz), 4,48-4,64 (3H, m), 6,49 (1H, s), 6,86 (1H, s).

F) 4,5-Diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

Se añadió a temperatura ambiente dióxido de manganeso (14,7 g) a una disolución en tolueno (80 mL) de (4,5-
 30 diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol (5,22 g) y la mezcla se agitó a 80C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y, a continuación, se concentró el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,88 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,64-0,76 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz),
 35 1,98-2,09 (1H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 4,53-4,66 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 0,6 Hz), 10,37 (1H, s).

G) 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo
 40 (536 mg) en ácido fórmico (8 mL) a 70C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (676 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído (476 mg) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la
 45 mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (429 mg).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 465,3.

50 H) Ácido 1-(1-(4,5-Diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3 mL) a una disolución en etanol (8 mL) de 1-(1-(4,5-
 55 diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (426 mg) y la mezcla se agitó a 90C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente de la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua y la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se disolvió en acetato de etilo y THF. El disolvente de la disolución obtenida se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó (etanol/hexano) para obtener el compuesto del título (286 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,53-0,59 (2H, m), 0,62-0,69 (2H, m), 0,85-0,98 (4H, m), 1,23 (6H, d, J = 5,9 Hz),
 60 1,67-1,79 (2H, m), 1,82-1,98 (2H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,14-2,34 (3H, m), 3,00 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,53 (2H, s),

4,48-4,75 (2H, m), 6,47 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,94 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 5

5 **Ácido 1-(1-((2-Cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

A) 3-(Benziloxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

10 Se agitó una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (22 g), ácido 2,4-difluorofenilborónico (25 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (119 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (5,07 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g) en tolueno (150 mL) a 100C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se filtró sobre celita. A continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se hizo pasar a través de gel de sílice básico y el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió a temperatura ambiente bromuro de bencilo (10,4 mL) a una mezcla del residuo obtenido, carbonato de potasio (21,9 g) y DMF (100 mL) y la mezcla se agitó a 70C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (30,5 g).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 3,92 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,85-7,02 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,28-7,45 (3H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 6,8, 2,9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

20 Se añadió a temperatura ambiente ácido dibromoisocianúrico (15,9 g) a una disolución en DMF (150 mL) de 3-(benciloxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (28,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (34,0 g).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 3,92 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,10-7,55 (6H, m), 8,11 (1H, s).

C) 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

30 Se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (34,3 g), ácido ciclopropilborónico (17,0 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (119 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (5,07 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g) en tolueno (150 mL) durante la noche a 100C. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se hizo pasar a través de gel de sílice básico y el disolvente se destiló a presión reducida.

35 El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (20,3 g).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,63 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,59-1,72 (1H, m), 3,87-3,93 (3H, m), 5,14 (2H, s), 6,83-7,01 (3H, m), 7,18-7,41 (4H, m), 7,44-7,51 (3H, m).

D) 2-Ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

45 Se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (20,3 g), paladio sobre carbón al 10 % (que contiene el 55 % de agua, 10,0 g) y THF (100 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno a la presión de un globo. El catalizador se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (15,0 g).

50 EM (ESI+): [M+H]⁺ 305,2.

E) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

55 Se añadió N-clorosuccinimida (1,58 g) en pequeñas cantidades a temperatura ambiente a una disolución en DMF

(30 mL) de 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxi-bifenil-4-carboxilato de metilo (3,0 g) y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió 2-iodopropano (2,95 mL) a una mezcla del residuo obtenido, carbonato de potasio (4,09 g) y DMF (40 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,10 g).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,54-0,68 (2H, m), 0,70-0,78 (2H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,43-1,54 (1H, m), 3,89-3,96 (3H, m), 4,26-4,46 (1H, m), 6,86-7,03 (2H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,28 (1H, s).

F) (2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metanol

15 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,5 M en tolueno, 16,3 mL) a 0°C a una disolución en THF (30 mL) de 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,10 g) y, a continuación, la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la mezcla de reacción sulfato de sodio decahidratado y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de filtración, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,18 g).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,50-0,76 (4H, m), 1,35 (6H, dd, J = 6,1, 4,6 Hz), 1,42-1,55 (1H, m), 2,16-2,34 (1H, m), 4,57 (1H, dt, J = 12,3, 6,2 Hz), 4,65-4,84 (2H, m), 6,82-7,02 (3H, m), 7,19 (1H, td, J = 8,3, 6,5 Hz).

G) 2-Cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

25 Se añadió a temperatura ambiente dióxido de manganeso (5,37 g) a una disolución en tolueno (30 mL) de (2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metanol (2,18 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. El sólido se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,67 g).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,61-0,84 (4H, m), 1,39 (6H, dd, J = 6,1, 3,1 Hz), 1,43-1,55 (1H, m), 4,39-4,65 (1H, m), 6,86-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, td, J = 8,3, 6,4 Hz), 7,40 (1H, s), 10,39 (1H, s).

H) 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (400 mg) y ácido fórmico (6 mL) a 70°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (504 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (459 mg) en THF (10 mL) y DMA (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (601 mg). EM (ESI⁺): [M+H]⁺ 571,9.

40

45

I) Ácido 1-(1-((2-Cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

50 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) a una disolución en etanol (8 mL) de 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (590 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua y la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y recristalización (DMSO/etanol) para obtener el compuesto del título (157 mg).

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,48-0,80 (4H, m), 1,27 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,37-1,52 (1H, m), 1,69-1,98 (4H, m), 2,05-2,35 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,37-4,51 (1H, m), 4,56-4,77 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 7,1, 1,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,13-7,30 (1H, m), 7,32-7,48 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 7,2 Hz).

60

Ejemplo 6**Ácido 1-(1-((2-Ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

5

A) 2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo (4,10 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (4,04 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,789 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (19,2 mL), 10 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,821 g) y tolueno (50 mL) a 100C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se hizo pasar a través de celita, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (NH) corta y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título 15 (3,90 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,52-4,70 (1H, m), 6,83-7,01 (2H, m), 7,04-7,15 (2H, m), 7,33-7,49 (1H, m, J = 6,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 2-Bromo-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo

20

Se añadió ácido dibromoisocianúrico (2,19 g) a una mezcla de 2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,90 g) y DMF (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. 25 El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,90 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,41-4,63 (1H, m), 6,85-7,02 (3H, m), 7,17-7,33 (1H, m), 8,04 (1H, s).

30 C) (2-Ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol

Se agitó durante la noche una mezcla de 2-bromo-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carboxilato de metilo (4,90 g), ácido ciclopropilborónico (3,28 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,783 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (19,1 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,815 g) y tolueno (50 mL) a 100C. La fase 35 orgánica se separó de la mezcla de reacción, se lavó con salino saturado y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (NH) corta y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se añadió una disolución en THF (50 mL) de este producto purificado a una suspensión en THF (50 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,474 g) con enfriamiento en hielo. Después de agitación a la misma temperatura que antes durante 30 minutos, se añadieron a la misma agua 40 (0,5 mL) y una disolución acuosa al 15 % de hidróxido de sodio (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió además agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,97 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,48-0,60 (2H, m), 0,66-0,79 (2H, m), 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,59-1,72 (1H, m), 2,45 45 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,47-4,63 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,86-6,99 (3H, m), 7,19-7,36 (1H, m).

D) 2-Ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Se añadió dióxido de manganeso (10,8 g) a una disolución en tolueno (30 mL) de (2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metanol (3,97 g) y la mezcla de reacción se agitó a 60C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. 50 La mezcla de reacción se filtró y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,53 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,56-0,66 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,58-1,70 (1H, m), 55 4,52-4,74 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,87-7,04 (2H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, s), 10,47 (1H, s).

E) 4-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió a temperatura ambiente tert-butóxido de potasio (5,05 g) a una disolución en DME (70 mL) de 4- 60 (benciloxi)piridin-2(1H)-ona (7,55 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A

continuación, se añadieron a la misma carbonato de potasio (10,4 g) y 4-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (20,0 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 1 día en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió DME (30 mL) a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente durante el fin de semana a 100C. Se añadió salino saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica

5 obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,40 g).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 385,3.

10 F) 4-(4-(benciloxi)-3-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió a temperatura ambiente N-yodosuccinimida (2,85 g) a una disolución en ácido acético (57,6 mL) de 4-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato (4,43 g) de tert-butilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa saturada

15 de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,83 g).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 511,1.

20

G) 4-(4-(benciloxi)-2-oxo-3-vinilpiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se agitó una mezcla de 4-(4-(benciloxi)-3-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,4 g), vinil trifluoroborato de potasio (0,945 g), trietilamina (1,3 mL), un aducto en diclorometano de dicloruro de 1,1'-

25 bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,269 g) y etanol (47 mL) durante la noche a 90C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo obtenido y la fase orgánica se separó. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido

30 se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,48 g).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 411,2.

H) 4-(3-etil-4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene el 55 % de agua, 0,767 g) a una disolución en etanol (30 mL) de 4-(4-(benciloxi)-2-oxo-3-vinilpiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,48 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y, a continuación, el disolvente del filtrado se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se hizo pasar a través de gel

40 de sílice y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,12 g).

EM (ESI+): [M+H-tBu]⁺ 267,1.

I) 4-(3-etil-2-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)piridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,76 mL) a 0C a una mezcla de 4-(3-etil-4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,12 g) en piridina (17,4 mL) y la mezcla se agitó a 0C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la misma y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se

45 añadió agua de nuevo al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel

50 de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,14 g). EM (ESI+): [M+H]⁺ 399,1.

J) 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-(3-etil-2-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)piridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-

55 butilo (1,14 g), trietilamina (0,699 mL), metanol (3,05 mL), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,184 g) y DMF (12,5 mL) a 90C durante 4 horas en atmósfera de monóxido de carbono a 0,5 MPa. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para

60 obtener el compuesto del título (0,798 g). EM (ESI+): [M+H-tBu]⁺ 309,1.

K) 1-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

5 Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (150 mg) y ácido fórmico (3 mL) a 70°C durante 30 minutos y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadieron 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (156 mg) y DMA (2 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg) a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución
 10 acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (208 mg).
 EM (ESI+): [M+H]⁺ 565,3.

15

L) Ácido 1-(1-((2-Ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-
 20 dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (208 mg), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 mL) y etanol (6 mL) a 70°C durante 1 hora. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta 3 usando ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó (2-propanol/hexano) para obtener el compuesto del título (156 mg).
 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,65 (2H, d, J = 3,6 Hz), 0,70-0,79 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,50-1,62 (1H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,16-2,37 (2H, m), 2,67 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,20-3,40 (2H, m), 3,45 (2H, brs), 4,21 (2H, brs), 4,63-4,77 (1H, m), 5,02 (1H, brs), 6,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (1H, s), 7,20 (1H, td, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,27 (1H, s), 7,32-7,52 (3H, m).

30 Ejemplo 7**Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico****35 A) 2,2',3,4'-Tetrafluorobifenil-4-carbaldehído**

Se añadieron ácido (2,4-difluorofenil)borónico (5,39 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (34,1 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,46 g) y dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,40 g) a temperatura ambiente a una disolución en tolueno (150 mL) de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (5,03 g) y la mezcla se agitó a
 40 100°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró sobre celita. A continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,49 g).
 45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 6,93-7,06 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,70 (1H, ddd, J = 8,1, 6,2, 1,8 Hz), 10,39 (1H, d, J = 0,6 Hz).

B) 2,2',4'-Trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

50 Se añadió a temperatura ambiente metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 5,64 g) a una disolución en metanol (120 mL) de 2,2',3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído (4,95 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a
 55 presión reducida para obtener el compuesto del título (5,14 g).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 4,13 (3H, d, J = 2,6 Hz), 6,91-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 10,43 (1H, d, J = 0,8 Hz).

C) 2,2',4'-Trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

60

Se añadió a temperatura ambiente ácido bromhídrico al 48 % (22,0 mL) a una disolución en ácido acético (120 mL) de 2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (5,14 g) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,60 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 6,91-7,05 (3H, m), 7,34-7,46 (2H, m), 9,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 11,07 (1H, s).

D) 6-Bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se añadió a temperatura ambiente ácido dibromoisocianúrico (2,25 g) a una disolución en DMF (90 mL) de 2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (3,29 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y cromatografía en columna con gel de sílice (diol, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,15 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 6,93-7,06 (2H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1H, brs).

E) 6-Bromo-3-isopropoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Se añadió a temperatura ambiente 2-yodopropano (461 mg) a una mezcla de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (598 mg), carbonato de potasio (499 mg) y DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (637 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,39 (6H, dd, J = 6,0, 3,1 Hz), 4,57-4,71 (1H, m), 6,91-7,07 (2H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,38 (1H, s).

F) 6-Ciclopropil-3-isopropoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Se añadieron ácido ciclopropilborónico (424 mg), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,29 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (151 mg) y dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (135 mg) a temperatura ambiente a una disolución en tolueno (15 mL) de 6-bromo-3-isopropoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído (615 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla se filtró sobre celita. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (529 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,59-0,72 (2H, m), 0,74-0,87 (2H, m), 1,31 (6H, dd, J = 6,0, 2,6 Hz), 1,50-1,62 (1H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,27 (1H, tdd, J = 8,5, 2,5, 0,9 Hz), 7,41-7,50 (1H, m), 7,56 (1H, td, J = 8,5, 6,5 Hz), 10,29 (1H, s).

G) 1-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se añadió ácido fórmico (3 mL) a 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (225 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos. A continuación, el disolvente se destiló. Se añadieron 6-Ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (206 mg), THF (3 mL) y DMA (1 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg) a la misma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción obtenida, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salino saturado y, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (161 mg). EM (ESI+): $[M+H]^+$ 583,3.

H) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (161 mg), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1 mL) y etanol (2 mL) a 70C durante 1 hora. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta 3 usando ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (2-propanol/hexano) para obtener el compuesto del título (123 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,64-0,85 (4H, m), 1,01-1,10 (3H, m), 1,29 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,46-1,60 (1H, m), 1,84-2,01 (2H, m), 2,04-2,34 (2H, m), 2,67 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,70-3,45 (4H, m), 3,90-4,29 (2H, m), 4,33-4,55 (1H, m), 4,95 (1H, brs), 6,41 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,02-7,30 (2H, m), 7,42 (1H, td, J = 9,7, 2,5Hz), 7,47-7,57 (2H, m), 12,76-13,80 (1H, m).

Ejemplo 43

20 Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

A) 1-Bromo-2-fluoro-3-(metoximetoxi)benceno

25 Se añadió cloro(metoxi)metano (11,8 mL) a 0C a una disolución en THF (150 mL) de 3-bromo-2-fluorofenol (15,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (41,1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se filtró sobre celita. El filtrado obtenido se lavó con ácido clorhídrico 1 M y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en este orden y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (17,9 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 3,41 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,06-7,14 (1H, m), 7,24-7,34 (2H, m).

B) 2,4'-Difluoro-3-(metoximetoxi)bifenilo

35 Se agitó una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-(metoximetoxi)benceno (17,9 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (16,0 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3,49 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (114 mL), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,13 g) y tolueno (180 mL) a 100C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se hizo pasar por celita. La fase orgánica se separó y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice (NH) y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (19,0 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 3,44 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,08-7,36 (5H, m), 7,54-7,63 (2H, m).

C) 2,4'-Difluoro-3-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído

45 Se añadió n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 52,2 mL) a -78C a una disolución anhidra en THF (200 mL) de 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenilo (19,0 g) en atmósfera de argón y, a continuación, la mezcla se agitó a -78C durante 1 hora. Se añadió DMF (12,9 mL) a la misma y, a continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas en atmósfera de argón mientras se calentaba desde -78C a 0C. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se solidificó con hexano para obtener el compuesto del título (16,4 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 3,54 (3H, s), 5,31 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,32-7,49 (3H, m), 7,62-7,73 (3H, m), 10,31 (1H, d, J = 0,8 Hz).

55

D) 2,4'-Difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se añadió ácido clorhídrico 6 M (49,1 mL) a una disolución en etanol (160 mL) de 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído (16,4 g). La mezcla de reacción se agitó a 50C durante 30 minutos y además a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con etanol-agua y agua

60

en este orden para obtener el compuesto del título (12,7 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,10 (1H, dd, J = 7,8, 6,8 Hz), 7,31-7,40 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, s).

5 E) 6-Bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído

Se añadió ácido dibromoisocianúrico (8,87 g) a temperatura ambiente a una disolución en DMF (75 mL) de 2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído (12,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (50 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 El sólido resultante se recogió mediante filtración, a continuación, se lavó con DMF-agua y se secó para obtener el compuesto del título (17,6 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,27-7,50 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,27 (1H, s), 11,15 (1H, s).

15 F) 6-Bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído (3,50 g), 2-yodopropano (5,70 g), carbonato de potasio (3,09 g) y DMF (15 mL) a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con salino saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,94 g).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,34 (6H, dd, J = 6,1, 0,7 Hz), 4,50-4,64 (1H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,26 (1H, s).

25 G) 6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído (2,94 g), ácido ciclopropilborónico (1,42 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,531 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (12,4 mL), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,510 g) y tolueno (30 mL) durante la noche a 100C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y, a continuación, se filtró sobre celita. La fase orgánica se separó del filtrado y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,38 g).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,62-0,70 (2H, m), 0,75-0,84 (2H, m), 1,31 (6H, dd, J = 6,1, 0,7 Hz), 1,52-1,65 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,31-7,40 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 10,28 (1H, s).

H) 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

40 Se añadió ácido fórmico (2 mL) a 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (300 mg) y la mezcla se agitó a 70C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (262 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído (260 mg) y THF (5,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (350 mg). EM (ESI+): [M+H]⁺ 565,4.

50 I) Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se añadió a temperatura ambiente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (1,54 mL) a una disolución en metanol (3 mL) de 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (348 mg) y la mezcla se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir del agua y el sólido obtenido se recrystalizó (etanol/éter de diisopropilo) para obtener el compuesto del título (240 mg).

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,56-0,64 (2H, m), 0,72-0,81 (2H, m), 0,98-1,08 (3H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,51-1,64 (1H, m), 1,68-1,92 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,98 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,56 (2H, s), 4,29-4,41 (1H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,84 (1H, s), 7,24-7,36 (2H, m), 7,37-7,46 (2H,

m), 7,67 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 44

5 **Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

A) 6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

10 Se agitó una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (2,60 g), ácido ciclopropilborónico (1,43 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,760 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (12,5 mL), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,682 g) y tolueno (70 mL) durante la noche a 100C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y, a continuación, se filtró sobre celita. La fase orgánica se separó del filtrado y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se
15 purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,60 g).
EM (ESI-): [M-H]⁻ 273,0.

B) 6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

20 Se agitó una mezcla de 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (530 mg), yodoetano (603 mg), carbonato de potasio (534 mg) y acetona (10 mL) a 50C durante 2 horas y, a continuación, se filtró sobre celita. El filtrado se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (400 mg).
25 EM (ESI+): [M+H]⁺ 303,1.

C) **1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo**

30 Se añadió ácido fórmico (2 mL) a 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (300 mg) y la mezcla se agitó a 70C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (262 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (249 mg) y THF (5,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura
35 ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (387 mg). EM (ESI+): [M+H]⁺ 551,7.

40 **D) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (1,73 mL) a una disolución en metanol (3 mL) de 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (382 mg) y la mezcla se agitó a 50C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se
45 neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir del agua y el sólido obtenido se recrystalizó (etanol/éter de diisopropilo/hexano) para obtener el compuesto del título (211 mg).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,56-0,65 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 0,99-1,08 (3H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,64 (1H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,55
50 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64-4,78 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,81 (1H, s), 7,26-7,35 (2H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 45

55 **Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

A) 6-Bromo-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

60 Se añadió a temperatura ambiente yodoetano (0,77 g) a una mezcla de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-

carbaldehído (1,09 g), carbonato de potasio (0,91 g) y DMF (20 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,07 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,45 (3H, td, J = 7,0, 0,8 Hz), 4,29-4,39 (2H, m), 6,92-7,06 (2H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,39 (1H, s).

10 B) 6-Ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Se añadieron a temperatura ambiente ácido ciclopropilborónico (0,77 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (5,94 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,272 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,244 g) a una disolución en tolueno (20 mL) de 6-bromo-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído (1,07 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se filtró sobre celita. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (904 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,59-0,67 (1H, m), 0,67-0,76 (1H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 1,43 (3H, td, J = 7,1, 0,7 Hz), 1,50-1,63 (1H, m), 4,28 (2H, qt, J = 7,0, 1,3 Hz), 6,92-7,05 (2H, m), 7,24-7,36 (2H, m), 10,41 (1H, s).

C) 1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (300 mg) y ácido fórmico (6 mL) a 70°C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (349 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído (296 mg) y THF (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (282 mg).

EM (ESI+): [M+H]⁺ 569,3.

D) Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (1,5 mL) a una disolución en etanol (6 mL) de 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (264 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, seguido de una extracción con una disolución mezclada de acetato de etilo y THF. La fase orgánica se separó, a continuación, se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y además se recristalizó (hexano/etanol) para obtener el compuesto del título (173 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,63 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47-1,59 (1H, m), 1,68-1,93 (4H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,66 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, d, J = 11,5 Hz), 3,52-3,62 (2H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64-4,79 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, s), 7,17-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, td, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,50 (1H, td, J = 8,5, 6,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 47

55 Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

A) 4-Ciclopropil-2,3-difluorobenzaldehído

60 Se añadieron a temperatura ambiente ácido ciclopropilborónico (1,77 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio

2 M (21 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,882 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,847 g) a una disolución en tolueno (70 mL) de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (3,04 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 15 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró sobre celita. A continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó

5 con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,18 g).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,82-0,90 (2H, m), 1,11-1,20 (2H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 6,70 (1H, ddd, J = 8,2, 6,3, 1,7 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 8,3, 6,3, 1,8 Hz), 10,27 (1H, d, J = 0,6 Hz).

10

B) 4-Ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

Se añadió a temperatura ambiente metóxido de sodio (disolución en metanol al 28 %, 3,43 g) a una disolución en metanol (100 mL) de 4-ciclopropil-2,3-difluorobenzaldehído (2,16 g) y la mezcla se agitó a 70C durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se destiló el metanol a presión reducida. El residuo se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,11 g).

15

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 0,79-0,84 (2H, m), 1,07-1,14 (2H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 4,08 (3H, d, J = 2,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,2, 6,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 10,31 (1H, d, J = 0,6 Hz).

C) 4-Ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

25 Se añadió a -78C tribromuro de boro (disolución en diclorometano 1 M, 18,5 mL) a una disolución en diclorometano (70 mL) de 4-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (1,79 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se agitó a 0C durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 0C y se destiló el diclorometano a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,50 g).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,81-0,89 (2H, m), 1,09-1,18 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 6,44 (1H, dd, J = 8,2, 5,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 9,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,02 (1H, s).

35

D) 5-Bromo-4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se añadió a temperatura ambiente ácido dibromoisocianúrico (1,43 g) a una disolución en DMF (50 mL) de 4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,50 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,73 g).

40

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 1,04-1,18 (4H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,81 (1H, s).

E) 4,5-Diciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

50 Se añadieron a temperatura ambiente ácido ciclopropilborónico (1,72 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (13 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,611 g) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,548 g) a una disolución en tolueno (50 mL) de 5-bromo-4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,73 g) y la mezcla se agitó a 100C durante 15 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se filtró sobre celita. A continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,31 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,62-0,69 (2H, m), 0,94-1,02 (2H, m), 1,04-1,12 (4H, m), 1,97-2,17 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 1,4, 0,8 Hz), 9,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,78 (1H, s).

55

60

F) 4,5-Diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibenzaldehído

Se añadió a temperatura ambiente 2-yodopropano (862 mg) a una mezcla de 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (744 mg), carbonato de potasio (934 mg) y DMF (20 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (865 mg).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,67-0,75 (2H, m), 0,90-1,02 (4H, m), 1,03-1,12 (2H, m), 1,34 (6H, dd, J = 6,1, 0,8 Hz), 1,88-2,00 (1H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 4,41-4,56 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,30 (1H, s).

G) 1-(1-(4,5-Diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

15 Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (360 mg) en ácido fórmico (8 mL) a 70°C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (418 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibenzaldehído (287 mg) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (381 mg).

25 EM (ESI+): [M+H]⁺ 511,3.

H) Ácido 1-(1-(4,5-Diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

30 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) a una disolución en etanol (8 mL) de 1-(1-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (358 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente de la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua y la disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, seguido de una extracción con una disolución mezclada de acetato de etilo y THF. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (acetato de etilo/hexano) y además se recrystalizó (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (258 mg).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,58-0,65 (2H, m), 0,67-0,75 (2H, m), 0,91-1,06 (7H, m), 1,23 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,63-1,89 (5H, m), 2,03-2,27 (3H, m), 2,63 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,91 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,46 (2H, s), 4,20-4,35 (1H, 40 m), 4,60-4,75 (1H, m), 6,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,73 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 49**Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico****A) 4-Bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído**

50 Se añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28 %, 69,1 g) a una disolución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (52,8 g) en metanol (600 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se concentró al vacío hasta aproximadamente 1/4 de su volumen. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,3 g).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 4,12 (3H, d, J = 2,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 5,7 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 10,34 (1H, s).

B) 4-Bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

60 Se añadió ácido bromhídrico al 48 % (254 mL) a una disolución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (52,3 g)

en ácido acético (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter de diisopropilo y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (34,6 g).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 10,25 (1H, s), 11,36 (1H, brs).

C) 2,4'-Difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído

10 Se añadieron ácido (4-fluorofenil)borónico (33,2 g), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2M (237 mL), acetato de paladio (II) (2,49 g) y dicalohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (9,74 g) a una disolución de 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (34,6 g) en DME (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (700 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el DME. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El filtrado acuoso se dejó aparte para purificación adicional. A continuación, el sólido se lavó con acetato de etilo. El sólido se añadió a una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró sobre celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,6 g).

15 El filtrado acuoso se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (8,96 g).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,05-7,15 (1H, m), 7,30-7,42 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,61-7,72 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, brs).

D) 6-Bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído

30 Se añadió ácido dibromoisocianúrico (24,8 g) a una disolución de 2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído (33,7 g) en DMF (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (33,1 g).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,32-7,48 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,27 (1H, s), 11,28 (1H, brs).

E) 6-Bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído

40 Se añadió 2-yodopropano (21,7 g) a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carbaldehído (26,7 g) y carbonato de potasio (23,6 g) en DMF (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (28,5 g).

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,34 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,50-4,65 (1H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,26 (1H, s).

F) 6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído

50 Se añadieron ácido ciclopropilborónico (13,8 g), dicalohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,58 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7,34 g) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2M (120 mL) a una disolución de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-isopropoxi-bifenil-4-carbaldehído (28,5 g) en tolueno (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (24,8 g).

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,61-0,70 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,59 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,41-4,56 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 10,28 (1H, s).

60

G) 4-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonyl (52,1 g) a una disolución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (50,0 g) en piridina (248 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron al residuo agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter de diisopropilo a 0C («C» representa «grados Celsius») para proporcionar el compuesto del título (76,1 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,43 (9H, s), 1,57-1,88 (4H, m), 2,45 (3H, s), 3,14-3,32 (2H, m), 3,49-3,68 (2H, m), 4,61-4,73 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz).

H) 2-Fluoro-4-yodo-3-metilpiridina

Se añadió n-butil litio (disolución en hexano 1,6 M, 53,8 mL) a una disolución de diisopropilamina (8,71 g) en THF (200 mL) a -10C. Después de ser agitada a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, se añadió una disolución de 2-fluoro-3-yodopiridina (18,3 g) en THF (70 mL) a la mezcla de reacción a -78C. La mezcla se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió una disolución de yodometano (12,8 g) en THF (30 mL) a la mezcla de reacción a -78C. La mezcla se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0C y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se hizo pasar a través de sílice NH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (17,2 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 2,39 (3H, d, J = 1,5 Hz), 7,57-7,63 (1H, m), 7,65-7,70 (1H, m).

I) 4-Yodo-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se añadió ácido clorhídrico 12 M (13 mL) a una disolución de 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (12,2 g) en DME (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C durante 1,5 horas con una trampa alcalina. Se añadió agua (150 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Se agitó una suspensión del sólido en etanol (20 mL) a 80C durante 30 minutos. Se añadió éter de diisopropilo (150 mL) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter de diisopropilo para proporcionar el compuesto del título (9,82 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 2,14 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 6,9, 0,7 Hz), 11,68 (1H, brs).

J) 4-(4-yodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió 4-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (21,7 g) a una mezcla de 4-yodo-3-metilpiridin-2(1H)-ona (8,98 g) y carbonato de potasio (21,1 g) en 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (160 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100C en atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. La mezcla se enfrió con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Se añadió tolueno al residuo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (12,9 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,47 (9H, s), 1,57-1,72 (2H, m), 1,88 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 12,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,99 (1H, tt, J = 12,3, 3,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz).

50 K) 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (416 mg), trietilamina (1,59 mL) y metanol (6,91 mL) a una disolución de 4-(4-yodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,38 g) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90C a 0,5 MPa de atmósfera de monóxido de carbono durante 7 horas. La mezcla se enfrió con agua a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y agua salada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se hizo pasar a través de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter de diisopropilo/hexano y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,77 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 1,48 (9H, s), 1,60-1,76 (2H, m), 1,89 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,81-2,99 (2H,

m), 3,90 (3H, s), 4,28 (2H, brs), 5,00-5,16 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,4 Hz).

L) 3-metil-2-oxo-1-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo clorhidrato

- 5 A cloruro de hidrógeno 2M (disolución en 2-propanol 2,85 L) se añadió 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (200 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió éter de diisopropilo (11,5 L) a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter de diisopropilo (2,86 L) para proporcionar el compuesto del título (163,2 g).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 1,93 (2H, d, J = 11,3 Hz), 2,06-2,25 (5H, m), 3,02-3,18 (2H, m), 3,40 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,98 (1H, tt, J = 12,2, 3,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,08 (2H, brs).

M) 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo clorhidrato

- 15 Se añadió trietilamina (35,3 g) a una suspensión de 3-metil-2-oxo-1-(piperidin-4-il)-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo clorhidrato (100 g) en THF (2,00 L) a temperatura ambiente. Después de ser agitada a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (121 g) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción triacetoxihidrobórato de sodio (111 g) y ácido acético (20,9 g) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16
 20 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (1,30 L) y agua (1,30 L) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 L). La fase orgánica se separó, se lavó con agua salada (4,00 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,00 L). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M (disolución en acetato de etilo, 87 ml) a la mezcla a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron gérmenes de cristalización a la mezcla. La mezcla se diluyó con
 25 éter de diisopropilo (2,00 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter de diisopropilo (1,50 L) para proporcionar el compuesto del título (183,7 g).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,74-0,89 (4H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,48-1,64 (1H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,29-2,47 (2H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,37-4,50 (1H, m), 4,99-5,17 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,25-7,39 (3H, m), 7,39-7,51 (3H, m), 10,90 (1H, brs).

30 **N) Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

- Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (690 mL) a una disolución de 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-
 35 difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo clorhidrato (270 g) en metanol (1,35 L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (2,70 L) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el metanol y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (460 mL) a temperatura ambiente. Se añadieron gérmenes de cristalización a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. El precipitado se recogió
 40 mediante filtración, se lavó con agua (7,00 L) y se secó al vacío a 65C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título (245,3 g).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,65 (2H, m), 0,71-0,84 (2H, m), 1,26 (6H, d, J = 5,7 Hz), 1,51-1,65 (1H, m), 1,68-1,96 (4H, m), 2,10-2,26 (5H, m), 2,98 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,56 (2H, s), 4,26-4,43 (1H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,84 (1H, s), 7,25-7,36 (2H, m), 7,38-7,49 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,2 Hz).

45 **O) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

- Se disolvió ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-
 50 dihidropiridina-4-carboxílico (350 g) en una disolución acuosa en etanol al 90 % (700 mL) a 70C. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro con acetato de etilo (1,00 L). Se añadió acetato de etilo (4,25 L) al filtrado a 65C (temperatura interior). Se añadieron gérmenes de cristalización a la mezcla. La mezcla se enfrió lentamente hasta 45C (temperatura interior) y se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 30C. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (1,50 L) y se secó al vacío a 70C para proporcionar el
 55 compuesto del título (306 g).
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,55-0,64 (2H, m), 0,72-0,82 (2H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,51-1,64 (1H, m), 1,67-1,94 (4H, m), 2,11-2,26 (5H, m), 2,99 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,57 (2H, s), 4,27-4,43 (1H, m), 4,62-4,78 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,84 (1H, s), 7,25-7,36 (2H, m), 7,37-7,48 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,2 Hz).

60 pf 144,8-145,7C

Ejemplo 50**Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico**

5

A) 1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (306 mg) y ácido fórmico (8 mL) a 70C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (370 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (290 mg) y THF (8 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salino saturado en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (301 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 0,58-0,65 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57-1,67 (1H, m), 1,72-1,94 (4H, m), 2,28 (2H, td, J = 11,6, 2,5 Hz), 2,37 (3H, s), 3,05 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,58 (2H, s), 3,90 (3H, s), 4,04-4,13 (2H, m), 4,87-5,01 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,27-7,37 (3H, m).

B) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) a temperatura ambiente a una disolución en etanol (8 mL) de 1-(1-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (283 mg) y la mezcla se agitó a 80C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El cristal depositado se recogió mediante filtración y se disolvió en etanol. La disolución obtenida se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y además se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (151 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,57-0,65 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,63 (1H, m), 1,71-1,98 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,22-2,36 (2H, m), 3,03 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,62 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,65-4,80 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83 (1H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 51**Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico****A) 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo**

45

Se agitó una mezcla de 1-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (300 mg) y ácido fórmico (2 mL) a 70C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (262 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (246 mg) y THF (5 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El disolvente de la fase orgánica se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (390 mg).

EM (ESI⁺): [M+H]⁺ 547,5.

55

B) Ácido 1-(1-((2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

Se añadió a temperatura ambiente una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (1 mL) a una disolución en metanol (4 mL) de 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-

60

carboxilato de metilo (390 mg) y la mezcla se agitó a 60C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, el cristal depositado se recogió mediante filtración y se recristalizó (éter de diisopropilo/etanol) para obtener el compuesto del título (240 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 0,51-0,58 (2H, m), 0,72-0,79 (2H, m), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,69-1,79 (3H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,01 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,54 (2H, s), 4,55-4,64 (1H, m), 4,64-4,75 (1H, m), 6,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,77 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,26 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,44-7,53 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,3 Hz).

10 Ejemplo 60

Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico clorhidrato

- 15 **A) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico clorhidrato**

Se disolvió ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (15,0 g) en isopropanol (150 mL) a 60C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente.

- 20 Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M (disolución en isopropanol, 21,0 mL) a la mezcla a temperatura ambiente. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron éter de diisopropilo (300 mL) y gérmenes de cristalización a la mezcla. La mezcla se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter de diisopropilo (150 mL) y heptano (100 mL) y, a continuación, se secó a 60C para proporcionar el compuesto del título (14,3 g).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,74-0,88 (4H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,49-1,62 (1H, m), 1,98 (2H, d, J = 12,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,37 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,21-3,52 (4H, m), 4,30 (2H, brs), 4,43 (1H, dt, J = 12,0, 5,9 Hz), 5,07 (1H, brs), 6,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 7,39-7,48 (3H, m), 10,86 (1H, brs), 13,57 (1H, brs).

- 30 **B) Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico clorhidrato**

Se disolvió ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico clorhidrato (20,0 g) en isopropanol/2-butanona (190 mL/190 mL) a 80C. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro con isopropanol/2-butanona (10 mL/10 mL). Se añadieron heptano (250 mL) y gérmenes de cristalización a la mezcla a 60C. A continuación, se añadió heptano (350 mL) a la mezcla a de 55 a 60C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agitó a 12C durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío a 60C durante 8 horas para proporcionar el compuesto del título (18,2 g).

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,73-0,91 (4H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,48-1,62 (1H, m), 1,97 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,19 (3H, s), 2,33-2,48 (2H, m), 3,22-3,53 (4H, m), 4,30 (2H, brs), 4,42 (1H, dt, J = 12,1, 6,0 Hz), 5,10 (1H, t, J = 12,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,27-7,39 (3H, m), 7,39-7,49 (3H, m), 11,18 (1H, brs), 13,56 (1H, brs).
pf 242C

Ejemplo 61

- 45 **Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico 1/2 hidrosulfato**

Se añadió ácido sulfúrico 0,5 M (2 mL) a una disolución de ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (515 mg) en etanol (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió éter de diisopropilo (15 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se recristalizó a partir de etanol-heptano para proporcionar el compuesto del título (422 mg).

- 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,59-0,71 (2H, m), 0,75-0,86 (2H, m), 1,29 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,51-1,65 (1H, m), 1,80-2,13 (4H, m), 2,18 (3H, s), 3,31 (4H, brs), 3,94 (2H, brs), 4,35-4,50 (1H, m), 4,83 (1H, brs), 6,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, s), 7,26-7,37 (2H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,52-7,64 (1H, m).
pf 233C

60 Ejemplo 62

Ácido 1-(1-((6-Ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, maleato

- 5 Se añadió ácido maleico (111 mg) a una disolución de ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (513 mg) en etanol (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se recrystalizó a partir de etanol-heptano para proporcionar el compuesto del título (573 mg).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 0,63-0,72 (2H, m), 0,77-0,86 (2H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,53-1,67 (1H, m), 1,87-2,16 (4H, m), 2,19 (3H, s), 3,31 (4H, brs), 4,11 (2H, brs), 4,44 (1H, brs), 4,89 (1H, brs), 6,07 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, s), 7,28-7,38 (2H, m), 7,39-7,54 (3H, m).
pf 193C
- 15 Los compuestos de los Ejemplos 8 a 42, 46, 48 y 52 a 59 que se muestran en la tabla posterior se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos mostrados anteriormente en los Ejemplos o procedimientos equivalentes a los mismos.

Los compuestos de los Ejemplos llevados a cabo de acuerdo con los procedimientos de producción anteriormente mencionados y los procedimientos mostrados en los Ejemplos o procedimientos equivalentes a los mismos se muestran en la Tabla 1 posterior. La tabla 1 incluye los nombres de los compuestos, fórmulas estructurales y datos de los valores medidos reales de EM de los compuestos de los Ejemplos. Los Ejemplos 14, 26, 34, 37 y 38 se proporcionan con fines comparativos. Los valores medidos reales de EM se indican mediante los valores hallados en modo positivo (ESI+) o en modo negativo (ESI-).

25

[Tabla 1-1]

N.º de Ejemplo	NOMBRE IUPAC	Estructura	EM
1	Ácido 1-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		451,2
2	Ácido 1-(1-((5-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-2-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		506,2
3	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		505,2
4	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		451,1
5	Ácido 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		557,2
6	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		551,2

N.º de Ejemplo	NOMBRE IUPAC	Estructura	EM
7	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil)-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		569,2
8	Ácido 1-(1-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		495,2
9	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		491,3
10	Ácido 1-(1-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		492,3
11	1-(1-((2-diciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida		490,2
12	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		491,2

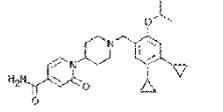
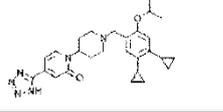
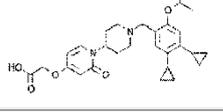
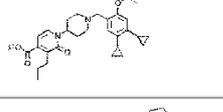
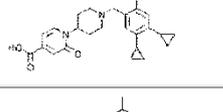
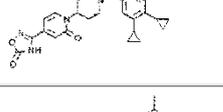
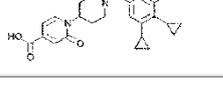
[Tabla 1-2]

13	Ácido 1-(1-((2-ciclobutil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		491,2
14	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico		491,2
15	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		505,2
16	Ácido 5-bromo-1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		569,1
17	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		509,2

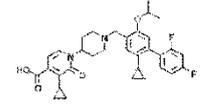
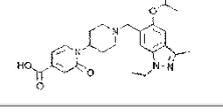
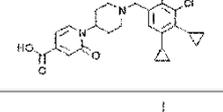
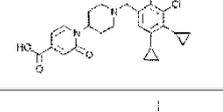
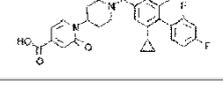
18	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		477,2
19	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		495,1
20	Ácido 1-(1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		465,2
21	Ácido 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		525,1
22	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		523,2
23	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		523,2
24	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		437,2

[Tabla 1-3]

25	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		465,2
26	Ácido 5-ciclopropil-1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		491,3
27	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-5-propil-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		493,3
28	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		465,2
29	Ácido 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		511,1

30	1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida		450,2
31	1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona		475,2
32	Ácido ((1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)oxi)acético		481,1
33	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-3-propil-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		493,3
34	Ácido 1-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4,5-diciclopropilbencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		477,2
35	1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona		491,2
36	Ácido 1-(1-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		485,2

[Tabla 1-4]

37	Ácido 3-ciclopropil-1-(1-((2-ciclopropil-2',4-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		563,2
38	Ácido 1-(1-((1-etil-5-isopropoxi-3-metil-1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		453,2
39	Ácido 1-(1-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		457,1
40	Ácido 1-(1-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		471,2
41	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-isopropoxi-2-metilbifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		537,2
42	Ácido 1-(1-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-	54	

	il)metil)piperidin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxílico		
43	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		551,2
44	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		537,2
45	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		555,2
46	Ácido 1-(1-(2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		537,3
47	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		497,3
48	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		483,1

[Tabla 1-5]

49	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		537,2
50	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		523,1
51	Ácido 1-(1-(2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		533,2
52	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		523,1
53	Ácido 1-(1-(6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		509,2

54	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		523,1
55	Ácido 1-(1-((6-cloro-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		545,0
56	Ácido 1-(1-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		567,1
57	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-4'-fluoro-3-isopropoxi-2-metilbifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		547,2
58	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		479,1
59	Ácido 1-(1-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico		465,1
60	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico clorhidrato		537,1

[Tabla 1-6]

61	Ácido 1-(1((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico 1/2 hidrosulfato		537,1
62	Ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, maleato		537,2

5 Ejemplo de ensayo 1

Evaluación de la actividad antagonista del SSTR5 humano usando la concentración de cAMP intracelular como índice

- 10 La concentración de cAMP intracelular se midió usando un kit HTRF cAMP dynamic 2 (Cisbio Bioassays). Se añadió cada compuesto de ensayo diluido con una disolución amortiguadora (HBSS (Invitrogen Corp.) que contenía HEPES 5 mM (pH 7,5) (Invitrogen Corp.), BSA sin ácidos grasos al 0,1 % (Sigma-Aldrich Corp.) y IBMX 500 u«u» representa «micro»)M (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con una concentración de 2 uL/pocillo a una placa blanca de 384 pocillos (Greiner Bio-One Co., Ltd.) para proporcionar la concentración final de 1 uM. Se descongeló una reserva congelada de células CHO (dhfr-) que expresan de forma estable el gen SSTR5 humano (identificador núm. NM_001053) en un baño con termostato a 37C y se suspendieron en un medio de cultivo (MEM alfa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), suero dializado al 10 % (Gemini BioProducts) y 50 ug/mL de gentamicina (Invitrogen Corp.). Después de centrifugación de la suspensión de células, las células se resuspendieron en una disolución amortiguadora

de ensayo y se añadieron con una concentración de 2 uL/pocillo (aproximadamente 4.000 células/pocillo) a la placa. El compuesto y las células se incubaron durante 15 minutos y, a continuación, se añadieron a los mismos una disolución amortiguadora de ensayo que contenía somatostatina 28 (Toray Research Center) 0,1 nM (concentración final) y forskolina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 0,3 uM (concentración final) con una concentración de 2 uL/pocillo, seguido de una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma cAMP-d2 y anti-cAMP-criptato con una concentración de 3 uL/pocillo. La placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se midió la intensidad por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) usando un equipo Multi-label reader Envision (PerkinElmer). La intensidad FRET de los pocillos suplementados con el compuesto de ensayo se convirtió a concentración de cAMP usando una curva de calibración preparada a partir de la intensidad FRET de un grupo de pocillos que contenían una disolución amortiguadora suplementada con una concentración arbitraria de cAMP. La actividad inhibitoria de cada compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Actividad inhibidora (\%)} = (C - B) / (A - B) \times 100$$

15

A: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos suplementados con forskolina 0,3 uM

B: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos suplementados con forskolina 0,3 uM y somatostatina 28 0,1 nM

20 C: concentración de cAMP calculada a partir de los pocillos suplementados con forskolina 0,3 uM, somatostatina 28 0,1 nM y compuesto de ensayo 1 uM

La Tabla 2 muestra la tasa de inhibición (%) frente a SSTR5 para una concentración de 1 uM del compuesto de ensayo.

[Tabla 2]

25

N.º de ejemplo	Tasa de inhibición frente a SSTR5 para 1 uM
1	84
2	134
3	116
4	120
5	88
6	94
7	124
43	133
44	87
45	98
47	111
49	99
50	87
51	89

Como es evidente a partir de la Tabla 2, el compuesto de la presente invención exhibió una acción antagonista del SSTR5 elevada.

30 Ejemplo de ensayo 2

Efecto antidiabético en ratones

35 En este estudio se usaron ratones hembra KK-Ay/Ta (Clea Japan Inc.), un modelo de diabetes tipo 2. A la edad de 7 semanas, se extrajeron muestras de sangre de la vena de la cola a las 8:00 am y los animales se dividieron en grupos separados (n=8) con base en la glucohemoglobina (GHb), glucosa plasmática, insulina, niveles de triglicéridos y peso

corporal. El vehículo (0,5 % (p/v) metilcelulosa) o los compuestos (suspendidos en el vehículo) se administraron vía oral una vez al día durante 2 semanas. Después de 2 semanas de tratamiento, se determinó la GHb mediante un equipo de análisis automático HLC-723G8 (TOSOH, Japón).

5 [Tabla 3]

grupo	media de GHb delta (%)
vehículo	-0,06
Ejemplo 49 (1 mg/kg)	-0,51

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) Polvo de celulosa fino	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg
	Total: 60 mg

10

Los ingredientes 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

1) Compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) Lactosa	50 g
3) Almidón de maíz	15 g
4) Carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) Estearato de magnesio	1 g
Total de 1000 comprimidos:	140 g

15

Las cantidades totales de ingredientes 1), 2) y 3) y 30 g del ingrediente 4) se amasan con agua y se granulan después de secado al vacío. Los polvos granulados se mezclan con 14 g del ingrediente 4) y con 1 g del ingrediente 5). La mezcla se comprime usando un equipo de compresión. De esta forma, se obtienen 1000 comprimidos que contienen cada uno 30 mg del compuesto del Ejemplo 1.

20

[Aplicabilidad industrial]

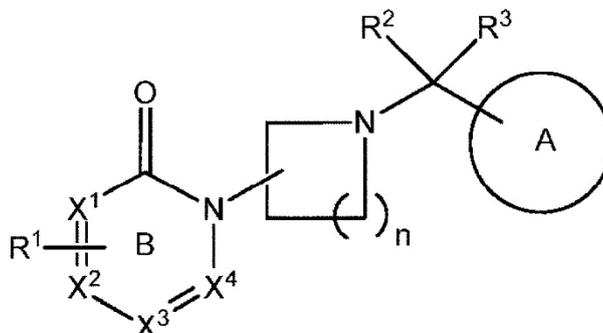
El compuesto de la presente invención presenta una acción antagonista del receptor de la somatostatina subtipo 5 y es útil en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Comp. 1]



5

donde el anillo A es

- (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:
 un átomo de halógeno; un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, o
 (2) piridina opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes que son los mismos o diferentes y se seleccionan de entre:
 un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀; un grupo alcoxi C₁₋₆; y un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;
 el anillo B es piridina o pirimidina cada una además opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆;
 donde cada uno de X¹, X² y X⁴ es un átomo de carbono y X³ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; n es 3;
 R¹ es COOH, CONH₂, un grupo tetrazolilo o un grupo dihidrooxadiazolilo o OCH₂COOH y está unido a X² del anillo B;
 y cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico o una sal del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, que es ácido 1-(1-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico o una sal del mismo.

35

5. Un medicamento que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo.

6. El medicamento de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, diabetes mellitus por obesidad), obesidad (p. ej., mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad por hiperinsulinismo, obesidad hiperplásica, adiposidad hipofisiaria, obesidad hipoplásica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del tren superior, obesidad exógena, obesidad hipogonádica, mastocitosis sistémica, obesidad general, obesidad central y similares), hiperfagia, hiperlipidemia/dislipidemia (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia LDL elevada, colesterolemia HDL baja, hiperlipidemia posprandial), hipertensión, enfermedad cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardiaca, arritmia, cardiopatía isquémica, valvulopatía cardiaca, arteriosclerosis), complicaciones de la diabetes [p. ej., neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (p. ej., infección

- respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de los tejidos blandos cutáneos, infección de los miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, enfermedad cerebrovascular, alteración de la circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (cuadros clínicos que presentan 3 o más seleccionados de entre hipertriglicérid(TG)emia, colesterol(HDL-C)emia HDL baja, hipertensión, obesidad abdominal
- 5 y tolerancia a la glucosa alterada), sarcopenia, trastorno afectivo, disfunción sexual, depresión, ansiedad, neurosis, arteriosclerosis, artritis de rodilla, osteoporosis, caquexia (p. ej., caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia asociada con una hemopatía, caquexia asociada con una endocrinopatía, caquexia asociada con una enfermedad infecciosa o caquexia producida por un síndrome de inmunodeficiencia adquirida), esteatosis hepática, poliquistosis ovárica, nefropatías (p. ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis,
- 10 síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, insuficiencia renal terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, accidente cerebrovascular), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, síndrome de resistencia insulínica, síndrome X metabólico, hiperinsulinemia, parestesia producida por hiperinsulinemia, diarrea crónica o aguda, enfermedad inflamatoria (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondiloartritis anquilosante, enfermedad de Kashin-Bek, lumbago, gota, inflamación
- 15 posoperatoria o postraumática, distensión abdominal, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, úlceras, gastritis, trastornos digestivos, lesión de la mucosa gástrica (incluyendo lesión de la mucosa gástrica producida por la aspirina)), síndrome del fondo de saco, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad inflamatoria de colon), celiaquía (por ejemplo derivada de una enteropatía por gluten o enfermedad celíaca), esprúe tropical, esprúe hipogammaglobulinémico, enteritis, enteritis
- 20 regional (enfermedad de Crohn), síndrome del colon irritable asociado con diarrea, afectación del intestino delgado (incluyendo lesiones de la mucosa del intestino delgado) y síndrome del intestino corto, esofagitis con reflujo, colitis ulcerosa, malabsorción, insuficiencia testicular, síndrome de obesidad visceral, sarcopenia, y cáncer como cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer prostático (p. ej., cáncer prostático hormonodependiente, cáncer prostático no hormonodependiente,
- 25 etc.), cáncer pancreático (p. ej., cáncer pancreático ductal, etc.), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de pulmón microcítico, mesotelioma maligno, etc.), cáncer de colon (p. ej., tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer rectal (p. ej., tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposo hereditario, tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer del
- 30 intestino delgado (p. ej., linfoma no Hodgkin, tumor estromático gastrointestinal, etc.), cáncer esofágico, cáncer duodenal, cáncer de lengua, cáncer faríngeo (p. ej., cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, etc.), cáncer de las glándulas salivales, tumor cerebral (p. ej., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), neuriloma, cáncer hepático (p. ej., cáncer hepático primario, cáncer extrahepático de las vías biliares, etc.), cáncer renal (p. ej., cáncer de células renales, cáncer de células de transición
- 35 de la pelvis renal y el uréter, etc.), cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer cervical uterino, cáncer ovárico (p. ej., cáncer ovárico epitelial, tumor extragonadal de células reproductoras, tumor ovárico de células reproductoras, tumor ovárico de bajo potencial maligno, etc.), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (p. ej., melanoma (ocular) intraocular, carcinoma de células de Merkel, etc.), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer tiroideo (p. ej., cáncer tiroideo medular, etc.), cáncer paratiroideo, cáncer de la cavidad nasal, cáncer
- 40 de los senos paranasales), tumor óseo (p. ej., osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de los tejidos blandos, etc.), angiofibroma, sarcoma de la retina, cáncer de pene, tumor testicular, tumor sólido pediátrico (p. ej., tumor de Wilms, tumor renal infantil, etc.), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi producido por el sida, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomioma, rhabdomyosarcoma, y leucemia (p. ej., leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda).
- 45
7. El medicamento para uso de la reivindicación 6 donde el uso es en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en la profilaxis o
- 50 tratamiento de la diabetes mellitus.