

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 052**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/48** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/14** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2005 E 05700554 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1723128**

54 Título: **Heteroaril-ureas y su uso como activadores de glucoquinasa**

30 Prioridad:

**06.01.2004 DK 200400013**

**23.08.2004 DK 200401272**

**07.12.2004 DK 200401897**

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

**25.03.2013**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)**

**Novo Allé**

**2880 Bagsvård, DK**

72 Inventor/es:

**MURRAY, ANTHONY;**

**LAU, JESPER;**

**JEPPESEN, LONE;**

**VEDSO, PER;**

**ANKERSEN, MICHAEL;**

**LUNDBECK, JANE, MARIE;**

**KRISTIANSEN, MARIT;**

**VALCARCE-LOPEZ, MARIA CARMEN;**

**POLISETTI, DHARMA, RAO;**

**SUBRAMANIAN, GOVINDAN;**

**ANDREWS, ROBERT, CARL;**

**CHRISTEN, DANIEL, P.;**

**COOPER, JEREMY, T. y**

**SANTHOSH, KALPATHY, CHIDAMBARESWARAN**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 399 052 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

HETEROARIL-UREAS Y SU USO COMO ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que son activadores de glucocinasa y de esta manera pueden ser útiles para el manejo, tratamiento, control, o tratamiento adjunto de enfermedades, donde es benéfica la actividad de glucocinasa incrementada.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] La diabetes se caracteriza por un metabolismo de glucosa deteriorado que se manifiesta por sí mismo entre otras cosas por un elevado nivel de glucosa en la sangre en los pacientes diabéticos. Los defectos fundamentales llevan a la clasificación de la diabetes en dos grupos principales: La diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus demandante de insulina (IDDM, por sus siglas en inglés), que surge cuando los pacientes carecen de células  $\beta$  que produzcan insulina en sus glándulas pancreáticas, y la diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM, por sus siglas en inglés), que se presenta en pacientes con una función de células  $\beta$  deteriorada además de un rango de otras anomalías.

15

[0003] Los pacientes diabéticos de tipo 1 se tratan actualmente con insulina, mientras que la mayoría de los pacientes diabéticos de tipo 2 se tratan ya sea con sulfonilureas que estimulan la función de células  $\beta$  o con agentes que aumentan la sensibilidad del tejido de los pacientes hacia la insulina o con insulina. Entre los agentes aplicados para aumentar la sensibilidad del tejido hacia la insulina, la metformina es un ejemplo representativo.

20

[0004] Aún cuando las sulfonilureas se usan ampliamente en el tratamiento de NIDDM, esta terapia es, en la mayoría de los casos, no satisfactoria: En un gran número de pacientes con NIDDM, las sulfonilureas no bastan para normalizar los niveles de azúcar en la sangre y los pacientes están, por lo tanto, en un alto riesgo de adquirir complicaciones diabéticas. También, muchos pacientes pierden gradualmente la capacidad para responder al tratamiento con sulfonilureas y así se obligan gradualmente al tratamiento con insulina. Este cambio de pacientes de agentes hipoglucémicos orales a terapia de insulina se atribuye al agotamiento de las células  $\beta$  en pacientes con NIDDM.

25

30

[0005] En sujetos normales así como en sujetos diabéticos, el hígado produce glucosa con objeto de evitar la hipoglucemia. Esta producción de glucosa se deriva ya sea de la liberación de glucosa de almacenes de glucógeno o de gluconeogénesis, que es una síntesis intracelular de novo de glucosa. En la diabetes de tipo 2, sin embargo, la regulación de la salida de glucosa hepática se controla pobremente y se incrementa, y puede estar al doble después del ayuno nocturno. Por otro lado, en estos pacientes existe una fuerte correlación entre los niveles de glucosa en el plasma de ayuno incrementado y la relación de producción de glucosa hepática. Similarmente, la producción de glucosa hepática se incrementará en diabetes de tipo 1, si la enfermedad no se controla apropiadamente por tratamiento de insulina. Ya que existen formas de terapia de diabetes que no llevan a un control glicémico suficiente y por lo tanto son insatisfactorias, hay una gran demanda para enfoques terapéuticos novedosos. La aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, se reconoce que es la causa líder de muerte en los Estados Unidos y Europa Occidental. La secuencia patológica que lleva a la aterosclerosis y enfermedad cardíaca oclusiva es bien conocida. La etapa más temprana en esta secuencia es la formación de "líneas de grasa" en las arterias carótida, coronaria y cerebral y en la aorta. Estas lesiones son amarillas en color debido a la presencia de depósitos de lípidos encontrados principalmente dentro de las células de músculo liso y en macrófagos de la capa íntima de las arterias y la aorta. Además, se postula que la mayoría del colesterol encontrado dentro de las líneas de grasa, de nuevo, resulta en el desarrollo de la "placa fibrosa", que consiste en células de músculo liso íntimas acumuladas cargadas con lípidos y rodeadas por lípido extracelular, colágeno, elastina y proteoglicanos. Las células más la matriz forman una tapa fibrosa que cubre un depósito más profundo de hebras celulares y más lípido extracelular. El lípido es primariamente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente, y es posible que con el tiempo se vuelva calcificada y necrótica, avanzando a la "lesión complicada" que cuenta para la oclusión arterial y la tendencia hacia trombosis mural y espasmos de músculo arterial que caracterizan la aterosclerosis avanzada. La evidencia epidemiológica establece firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo primario en causar enfermedad cardiovascular (CVD) debido a la aterosclerosis. En años recientes, los líderes de la profesión médica han colocado un énfasis renovado en reducir los niveles de colesterol en el plasma, y disminuir la densidad de colesterol de lipoproteína en particular, como una etapa esencial en la prevención de CVD. Los límites superiores de "normal" se conocen ahora por ser significativamente menores que los hasta ahora apreciados. Como resultado, grandes segmentos de poblaciones de Occidente ahora están en un riesgo alto particular. Los factores de riesgo independientes incluyen intolerancia a la glucosa, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión, y ser del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento exitoso de hiperlipidemia en la población general, y en sujetos diabéticos en particular, por lo tanto es de importancia médica excepcional.

35

40

45

50

55

60

5 [0006] La hipertensión (o presión sanguínea alta) es una condición, que se presenta en la población humana como un síntoma secundario a varios otros trastornos tales como estenosis de arteria renal, feocromocitoma, o trastornos endocrinos. Sin embargo, la hipertensión también se evidencia en muchos pacientes en los cuales el agente que lo causa o trastorno se desconoce. Aunque tal hipertensión "esencial" se asocia frecuentemente con trastornos tales como la obesidad, diabetes, e hipertrigliceridemia, la relación entre estos trastornos no se ha aclarado. Adicionalmente, muchos pacientes exhiben los síntomas de presión arterial alta en ausencia completa de cualesquiera otros signos de enfermedad o trastorno.

10 [0007] Se conoce que la hipertensión puede llevar directamente a insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y apoplejía (hemorragia cerebral). Estas condiciones son capaces de causar muerte a corto plazo en un paciente. La hipertensión también puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Estas condiciones debilitan gradualmente al paciente y pueden llevar a la muerte a largo plazo.

15 [0008] La causa exacta de hipertensión esencial se desconoce, aunque un número de factores se cree que contribuyen al inicio de la enfermedad. Entre tales factores están la tensión, emociones descontroladas, liberación de hormona desregulada (la renina, sistema de aldosterona angiotensina), sal y agua en exceso debido al mal funcionamiento del riñón, engrosamiento de paredes e hipertrofia de la vasculatura lo que resulta en vasos sanguíneos oprimidos y factores genéticos.

20 [0009] El tratamiento de hipertensión esencial se ha emprendido teniendo en mente los factores anteriores. De esta manera, un amplio rango de bloqueadores beta, vasoconstrictores, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina y similares se han desarrollado y comercializado como antihipertensivos. El tratamiento de la hipertensión utilizando estos compuestos ha probado ser benéfico en la prevención de muertes de intervalo corto tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y hemorragia cerebral. Sin embargo, el desarrollo de la aterosclerosis o enfermedad cardíaca debido a la hipertensión durante un largo periodo de tiempo se mantiene como un problema. Esto implica que no obstante que la presión sanguínea alta se reduce, la causa fundamental de hipertensión esencial no responde a este tratamiento. La hipertensión se asocia con niveles de insulina elevados, una condición conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona péptida cuyas acciones primarias son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteína y la formación y almacenamiento de lípidos neurales, también actúa para promover el crecimiento de células vasculares e incrementar la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden realizarse sin afectar los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de vasculatura periférico, por ejemplo, puede causar contracción de capilares periféricos, mientras que la retención de sodio incrementa el volumen sanguíneo. De esta manera, la reducción de niveles de insulina en hiperinsulinómicos puede prevenir el crecimiento vascular anormal y la retención de sodio renal causada por niveles de insulina altos y por ello alivia la hipertensión.

35 [0010] La hipertrofia cardíaca es un factor de riesgo importante en el desarrollo de muerte repentina, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca congestiva. Estos eventos cardíacos se deben, al menos en parte, a la susceptibilidad incrementada a la lesión del miocardio después de isquemia y reperfusión, que puede ocurrir en pacientes dados de alta así como establecimientos perioperativos. Hay una necesidad médica no cubierta para prevenir o minimizar los resultados perioperativos de miocardio adversos, particularmente infarto al miocardio perioperativo. La cirugía tanto cardíaca como no cardíaca se asocian con riesgos substanciales para infarto al miocardio o muerte. Casi 7 millones de pacientes que experimentan cirugía cardíaca se considera que están en riesgo, con incidencia de muerte perioperativa y complicaciones cardíacas serias tan alto como 20-25% en algunas series. Además, de los 400.000 pacientes que experimentan cirugía de desviación coronaria anualmente, el infarto al miocardio perioperativo se estima que se presenta en el 5% y la muerte en el 1-2%. Actualmente hay una terapia no de fármaco en esta área, lo que reduce el daño al tejido cardíaco de isquemia al miocardio perioperativa o aumenta la resistencia cardíaca a episodios isquémicos. Tal terapia se anticipa que salva vidas y reduce las hospitalizaciones, aumenta la calidad de vida y reduce los costos de cuidado de salud general de pacientes de alto riesgo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para desarrollar muchas enfermedades muy comunes tales como aterosclerosis, hipertensión, y diabetes. La incidencia de gente obesa y por ello también de estas enfermedades, se incrementa a través del mundo industrializado. Excepto por el ejercicio, la dieta y restricción de alimentación, no existe actualmente un tratamiento farmacológico convincente para reducir el peso corporal efectivamente aceptablemente. Sin embargo, debido a este efecto indirecto pero importante como un factor de riesgo en enfermedades mortales y comunes será importante encontrar un tratamiento para obesidad y/o medios de regulación del apetito.

55 [0011] El término obesidad implica un exceso de tejido adiposo. En este contexto se aprecia mejor como cualquier grado de exceso adiposo que imparte un riesgo a la salud. El corte entre individuos normales y obesos puede sólo ser aproximado, pero el riesgo de salud impartido por la obesidad es probablemente continuo con la adiposidad incrementada. El estudio Framingham demuestra que un exceso del 20% sobre el peso deseable claramente imparte un riesgo a la salud (Mann GV N.Engl.J.Med 291:226, 1974). En los Estados Unidos, un panel de consenso del Instituto Nacional de Salud está de acuerdo en que un incremento del 20% en el peso relativo o en el índice de masa corporal (BMI = peso corporal en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) arriba del 85º percentil para adultos jóvenes constituye un riesgo de salud. Por el uso de estos criterios, el 20 hasta 30 por ciento de los hombres adultos y el 30 hasta el 40 por ciento de las mujeres

adultas en los Estados Unidos son obesos. (NIH, Ann Intern Med 103:147, 1985).

[0012] Aún una obesidad suave incrementa el riesgo de muerte prematura, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad de la vesícula biliar, y ciertos tipos de cáncer. En el mundo occidental industrializado, la frecuencia de obesidad se incrementó significativamente en algunas décadas pasadas. Debido a la alta frecuencia de obesidad y sus consecuencias en la salud, su prevención y tratamiento debería ser una prioridad de salud pública alta.

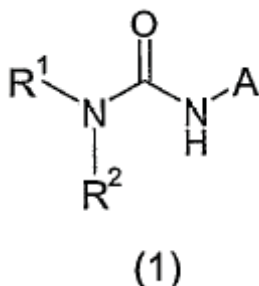
[0013] Cuando la ingesta de energía excede su gasto, las calorías en exceso se almacenan en el tejido adiposo, y si este balance positivo puro se prolonga, resulta en obesidad, esto es, hay dos componentes para el balance del peso, y una anomalía en cada lado (ingesta o gasto) puede llevar a la obesidad.

[0014] La regulación del comportamiento alimenticio está incompletamente entendido. Para algunos la extensión del apetito se controla por áreas discretas en el hipotálamo; el centro alimenticio en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y el centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro alimenticio que estimulan el comer, y el centro de saciedad modulan este proceso al enviar impulsos inhibidores al centro alimenticio. Varios procesos reguladores pueden influenciar estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad puede activarse por el incremento en la glucosa e/o insulina en el plasma que sigue a la comida. La distensión gástrica inducida por la comida es otro posible factor inhibidor. Adicionalmente, los centros hipotalámicos son sensibles a las catecolaminas, y la estimulación beta-adrenérgica inhibe el comportamiento alimenticio. Por último, la corteza cerebral controla el comportamiento alimenticio, y los impulsos desde el centro alimenticio a la corteza cerebral sólo son de entrada. Los factores psicológicos, sociales y genéticos también influyen en la ingesta alimenticia.

[0015] Al presente están disponibles una variedad de técnicas para efectuar la pérdida de peso inicial. Desafortunadamente, la pérdida de peso inicial no es un punto terapéutico óptimo. Al contrario, el problema es que la mayoría de los pacientes obesos eventualmente vuelven a ganar su peso. Medios efectivos para establecer y/o sostener la pérdida de peso es el desafío mayor en el tratamiento de la obesidad hoy en día.

#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0016] La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (1)



en donde los sustituyentes se definen abajo, así como formas de realización adicionales del mismo descritas en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

[0017] La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de varias enfermedades, por ejemplo, para el tratamiento de diabetes de tipo 2. Los presentes compuestos representan una selección a partir de las estructuras descritas en WO 03/55482.

#### DEFINICIONES

[0018] En las fórmulas estructurales dadas en la presente y a través de la presente especificación, los siguientes términos tienen el significado indicado:

[0019] El término "sustituido opcionalmente" como se usa en la presente significa que la porción que es substituida opcionalmente es ya sea no substituida o substituida con uno o más de los substituyentes especificados. Cuando la porción en cuestión es substituida con más de un substituyente, el substituyente puede ser el mismo o diferente.

[0020] El término "adyacente" como se usa en la presente con respecto a las posiciones relativas de dos átomos o variables, estos dos átomos o variables portan un enlace o una variable precedente o posterior al otro en una especificación variable. A modo de ejemplo, "átomo A adyacente al átomo B" significa que los dos átomos A y B comparten un enlace.

[0021] El término "halógeno" o "halo" significa fluor, cloro, bromo o yodo.

[0022] El uso de prefijos de esta estructura:  $C_{x-y}$ -alquilo,  $C_{x-y}$ -alqueno,  $C_{x-y}$ -alquino,  $C_{x-y}$ -cicloalilo o  $C_{x-y}$ -cicloalquil- $C_{x-y}$ -alqueno y similares señalan el radical del tipo señalado que tiene desde x hasta y átomos de carbono.

[0023] El término "alquilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena recta o ramificada que tiene desde uno hasta diez átomos de carbono, por ejemplo alquilo  $C_{1-8}$ - o  $C_{1-6}$ -alquilo. Típicos grupos alquilo  $C_{1-8}$ - y grupos  $C_{1-6}$ -alquilo incluyen, pero no se limitan a por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilpentilo, neopentilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. El término "alquilo  $C_{1-8}$ -" como se usa en la presente también incluye alquilo  $C_{3-8}$ - secundario y alquilo  $C_{4-8}$ - terciario. El término "alquilo  $C_{1-8}$ -" como se usa en la presente también incluye alquilo  $C_{3-8}$ - secundario y alquilo  $C_{4-8}$ - terciario.

[0024] El término "alqueno" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada que contiene desde dos hasta diez átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono, por ejemplo  $C_{2-8}$ -alqueno o  $C_{2-6}$ -alqueno. Típicos grupos  $C_{2-8}$ -alqueno y grupos  $C_{2-6}$ -alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, iso-propeno, 1,3-butadieno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 3-metil-2-butenilo, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2,4-hexadieno, 5-hexeno y similares.

[0025] El término "alquino" como se usa en la presente solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada que contiene desde dos hasta diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo  $C_{2-8}$ -alquino o  $C_{2-6}$ -alquino. Típicos grupos  $C_{2-8}$ -alquino y grupos  $C_{2-6}$ -alquino incluyen, pero no se limitan a, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 5-hexino, 2,4-hexadieno y similares.

[0026] El término "cicloalquilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical mono, bi, o tricarbocíclico saturado que tiene desde tres hasta doce átomos de carbono, por ejemplo  $C_{3-8}$ -cicloalquilo. Típicos grupos  $C_{3-8}$ -cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo y similares.

[0027] El término "cicloalqueno" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical mono, bi, o tricarbocíclico no aromático insaturado que tiene desde tres hasta doce átomos de carbono, por ejemplo  $C_{3-8}$ -cicloalqueno. Típicos grupos  $C_{3-8}$ -cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a ciclo-hexeno, ciclohepteno y ciclopenteno, y similares.

[0028] El término "heterocíclico" o el término "heterociclilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo mono, bi, o tricarbocíclico saturado que tiene tres hasta doce átomos de carbono y uno o dos heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, SO ó  $SO_2$ , por ejemplo  $C_{3-8}$ -heterociclilo. Típicos grupos  $C_{3-8}$ -heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidilo, pirrolidino, morfolino, piperazino, y similares.

[0029] El término "alcoxi" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al radical monovalente  $R^aO-$ , donde  $R^a$  es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo  $C_{1-8}$ -alquilo dando  $C_{1-8}$ -alcoxi. Típicos grupos  $C_{1-8}$ -alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y similares.

[0030] El término "alquiltio" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical monovalente recto o ramificado que comprende un grupo alquilo como se describió anteriormente ligado a través de un átomo de azufre divalente que tiene este enlace de valencia libre a partir del átomo de azufre, por ejemplo  $C_{1-6}$ -alquiltio. Típicos grupos  $C_{1-6}$ -alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

[0031] El término "arilo" como se usa en la presente se refiere a un radical de anillo aromático carbocíclico o a un radical de sistema de anillo aromático. Arilo también se piensa incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos.

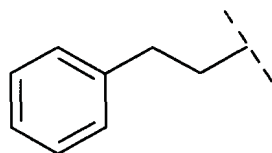
[0032] El término "heteroarilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical de anillo aromático con por ejemplo 5 hasta 7 miembros en átomos, o a un radical de sistema de anillo aromático con por ejemplo desde 7 hasta 18 miembros en átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permitidas; tales como por ejemplo, furano, tienilo, tiofeno, pirrolo, imidazolo, pirazolo, triazolo,

tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, e indazolilo, y similares. Heteroarilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados abajo.

5 [0033] Ejemplos de "arilo" y "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a fenilo, bifenilo, indeno, fluoreno, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofeno (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, quinazolina, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), pirazolilo (1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo),  
 10 imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isooxazolilo (isooxazo-3-ilo, isooxazo-4-ilo, isooxazo-5-ilo), isotiazolilo (isotiaz-3-ilo, isotiaz-4-ilo, isotiaz-5-ilo) tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo)), benzo[b]tiofenilo (benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, benzo[b]tiofen-6-ilo, benzo[b]tiofen-7-ilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-4-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-7-ilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzimidazolilo (1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo, 5-benzimidazolilo, 6-benzimidazolilo, 7-benzimidazolilo, 8-benzimidazolilo), benzoxazolilo (2-benzoxazolilo, 3-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), benzotiazolilo (2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), benzo[1,3]dioxol (2-benzo[1,3]dioxol, 4-benzo[1,3]dioxol, 5-benzo[1,3]dioxol, 6-benzo[1,3]dioxol, 7-benzo[1,3]dioxol), purinilo, y tetrazolilo (5-tetrazolilo, N-tetrazolilo).

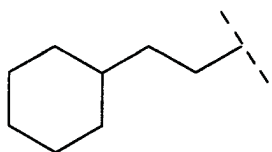
[0034] La presente invención también se refiere a análogos parcialmente o completamente saturados de los sistemas de anillo mencionados anteriormente.

35 [0035] Cuando dos ó más de los términos definidos anteriormente se usan en combinación, tal como en aril-alquilo, heteroaril-alquilo, cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo y similares, esto se entendera que el primer radical mencionado es un substituyente en el último radical mencionado, donde el punto de substitución, esto es el punto de enlace a otra parte de la molécula, es en el último de los radicales, por ejemplo aril-alquilo:



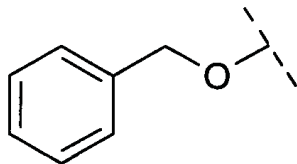
40

cicloalquil-alquilo:



45

aril-alcoxi:-



- 5 [0036] El término "alquilsulfenilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aS(O)-$ , donde  $R^a$  es alquilo como se describió anteriormente.
- [0037] El término "alquilsulfamoilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aNHSO_2-$ , donde  $R^a$  es alquilo como se describió anteriormente.
- 10 [0038] El término "alquilsulfinamoilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aNHSO-$ , donde  $R^a$  es alquilo como se describió anteriormente.
- [0039] El término "alquilamino", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aNH-$ , donde  $R^a$  es alquilo como se describió anteriormente.
- 15 [0040] El término "acilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aC(O)-$ , donde  $R^a$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, o heterociclilo como se describió anteriormente.
- 20 [0041] El término "heteroariloxi" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al radical monovalente  $R^aO-$ , donde  $R^a$  es heteroarilo como se definió anteriormente.
- [0042] El término "ariloxi", como se usa en la presente se refiere al grupo  $R^aO-$ , donde  $R^a$  es arilo como se describió anteriormente.
- 25 [0043] El término "heteroariloxi", como se usa en la presente, se refiere al grupo  $R^aC(O)O-$ , donde  $R^a$  es heteroarilo como se describió anteriormente.
- [0044] Siempre que los términos "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" o similares o cualquiera de sus prefijos de raíz aparecen en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalcoxiariloxi) serán interpretados como incluyendo aquellas limitaciones dadas anteriormente por "alquilo" y "arilo".
- 30 [0045] Como se usa en la presente, el término "oxo" se referirá al sustituyente = O.
- [0046] Como se usa en la presente, el término "carboxi" se referirá al sustituyente  $-C(O)OH$ .
- 35 [0047] Como se usa en la presente, el término "ciano" se referirá al sustituyente  $-CN$ .
- [0048] Como se usa en la presente, el término "nitro" se referirá al sustituyente  $-NO_2$ .
- 40 [0049] Como se usa en la presente, el término "sulfanilo" se referirá al sustituyente  $-S-$ .
- [0050] Como se usa en la presente, el término "sulfonilo" se referirá al sustituyente  $-S(O)_2-$ .
- 45 [0051] Como se usa en la presente, el término "enlace directo", donde parte de una especificación variable estructural, se refiere a la unión directa de los sustituyentes flanqueando (precedente y posterior) la variable tomada como un "enlace directo".
- [0052] El término "inferior", como se usa en la presente, se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis carbonos y se puede indicar con el prefijo  $C_{x-6}$ . Alquilo inferior se puede indicar así como  $C_{1-6}$ -alquilo, mientras que alqueno inferior se puede indicar como  $C_{2-6}$ -alqueno.
- 50 [0053] Un radical tal como  $C_{x-y}$ -cicloalquil- $C_{a-b}$ -alqueno señalará que el punto radical de enlace es en parte del radical mencionado último.

[0054] Como se usa en la presente, el término "opcionalmente" significa que los eventos descritos posteriormente pueden o no pueden ocurrir, e incluyen ambos eventos que ocurren y eventos que no ocurren.

[0055] Como se usa en la presente, el término "substituido" se refiere a substitución con el substituyente nombrado o substituyentes, grados múltiples de substitución que se permite a menos que se indique de otra manera.

[0056] Como se usa en la presente, el término "enlazado" o "-" (por ejemplo,  $-C(O)R^{11}$  indica el punto de enlace carbonilo al andamiaje) significa un enlace covalente estable.

[0057] Como se usa en la presente, los términos "contiene" o "que contiene" pueden referirse a substituciones en línea en cualquier posición por los substituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo definidos anteriormente con uno o más de cualquiera de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, o N-alquilo, que incluyen, por ejemplo,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-CH_3$  y así sucesivamente.

[0058] Algunos de los términos definidos anteriormente pueden ocurrir más de una vez en las fórmulas estructurales, y sobre la ocurrencia cada término será definido independientemente del otro.

[0059] Como se usa en la presente, el término "solvato" es un complejo de estequiometría variable formada por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I)) y un solvente. Tales solventes para el propósito de la presente invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los solventes pueden ser, a modo de ejemplo, agua, etanol, o ácido acético.

[0060] Como se usa en la presente, el término "éster biohidrolizable" es un éster de una sustancia fármaco (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I)) que es ya sea a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia precursora pero le confiere a la sustancia propiedades ventajosas in vivo tal como duración de acción, inicio de acción, y similares, o b) es biológicamente inactivo pero se convierte fácilmente in vivo por el sujeto al principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, el éster biohidrolizable es oralmente absorbido a partir del intestino y se transforma a (I) en plasma. Muchos ejemplos de tales se conocen en la técnica e incluyen a modo de ejemplo ésteres de alquilo inferior (por ejemplo, C<sub>1-4</sub>), ésteres de aciloxialquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres alquil acilamino alquilo, y ésteres de colina.

[0061] Como se usa en la presente, el término "amida biohidrolizable" es una amida de una sustancia fármaco (en esta invención, un compuesto de la fórmula general (I)) el cual es ya sea a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia precursora pero le confiere a la sustancia propiedades ventajosas in vivo tal como duración de acción, inicio de acción, y similares, o b) es biológicamente inactivo pero se convierte fácilmente in vivo por el sujeto al principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, la amida biohidrolizable es oralmente absorbida a partir del intestino y se transforma a (I) en plasma. Muchos ejemplos de tales se conocen en la técnica e incluyen a modo de ejemplo amidas de alquilo inferior, amidas de ácido  $\alpha$ -amino, amidas de alcoxiacilo, y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo.

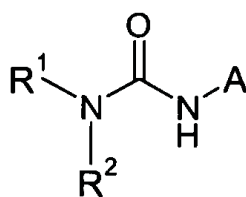
[0062] El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" significará que una cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que sacará la respuesta biológica o médica de un tejido, animal o humano que se busca por un investigador o un médico. Esta cantidad puede ser una cantidad terapéuticamente efectiva. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significará aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que sacará la respuesta terapéutica de un animal o humano que se busca.

[0063] El término "tratamiento" y "tratar" como se usa en la presente significa el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir una enfermedad, trastorno o condición. El término se intenta para incluir el espectro completo de tratamientos para un trastorno dado desde el cual el paciente está sufriendo, tal como el retardo del progreso de la enfermedad, trastorno o condición, el alivio o disminución de síntomas y complicaciones, la prevención de la enfermedad y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o condición. El paciente a ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

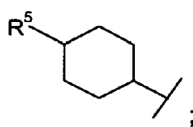
[0064] La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



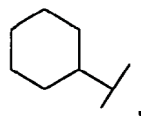


(I)

en donde R<sup>1</sup>



R<sup>2</sup> es



5

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>; o
- -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;
- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>2-6</sub>-alquino, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, aril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, heteroarilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, ariltio, heteroariltio, C<sub>3-8</sub>-cicloalquiltio, aril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfenilo, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquiltio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilamino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, di-(C<sub>1-6</sub>-alquil)amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfamoilo, di(C<sub>1-6</sub>-alquil)sulfamoilo, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfinamoilo y di(C<sub>1-6</sub>-alquil)sulfinamoilo cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>12</sup>; o
- -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>, -C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o arilo;

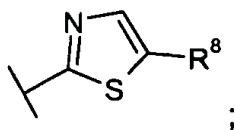
R<sup>27</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>2-6</sub>-alquino, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>2-6</sub>-alqueno, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, ariloxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C<sub>2-6</sub>-alqueno, heteroarilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, heteroaril-C<sub>2-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroariloxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-alquilo-C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>1-6</sub>-alquiltio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>HN-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C<sub>2-6</sub>-alqueno, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>; o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con el mismo átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

R<sup>15</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

A es



R<sup>8</sup> es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi, ciano, nitro, hidroxilo, -CF<sub>3</sub>, -SCN; o
- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alquenoilo, C<sub>2-6</sub>-alquinoilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>2-6</sub>-alquenoiltio, C<sub>1-6</sub>-alquilamino, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfenilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, formilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquil-C<sub>1-6</sub>-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-S-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, e hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, aril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-tio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-oxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilamino, -C(O)-arilo, y -C(O)-heteroarilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquiltio, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, y C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>18</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>3-8</sub>-heterocicliiltio, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, y -C(O)-C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, C<sub>2-6</sub>-alquenoil-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, C<sub>1-6</sub>-alquil-S-R<sup>21</sup>, C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)-R<sup>21</sup>, C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, en donde cada parte alquilo se puede substituir con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>25</sup>; o
- -C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NH-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> y -C<sub>1-6</sub>-alquil-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>26</sup>; o

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente representan hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> cada uno substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o

R<sup>21</sup> es

- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alquenoilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilamino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; o
- arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, donde la parte arilo o heteroarilo es substituida opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoil-C<sub>1-6</sub>-alquilo;

R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, arilo, y heteroarilo; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo

que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ ;

$R^{24}$  es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo,  $-CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -alquilo, hidroxilo- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $-C(O)$ -arilo,  $-C(O)$ -heteroarilo,  $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -heterociclil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-C_{3-8}$ -heterociclilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquil-arilo,  $-NH-S(O)_2R^{28}$ , o  $-S(O)_2R^{28}$ , donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{29}$ ;

$R^{25}$  y  $R^{26}$  son independientemente  $C_{1-6}$ -alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, carboxi,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-CF_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , o  $-S(O)_2NH_2$ ;

$R^{28}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con  $C_{1-6}$ -alquilo,  $-NH_2$ , o  $-N(CH_3)_2$ ;

$R^{29}$  es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo,  $-CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -alquilo, o  $C_{1-6}$ -alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0065] En una forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, carboxi, y  $-CF_3$ ; o
- $-NR^{10}R^{11}$ ; o
- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-6}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alcoxi, aril- $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio, ariltio,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
- $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2R^{27}$ ,  $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$ , y  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-NR^{13}R^{14}$ .

[0066] En otra forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, oxo, y  $-CF_3$ ; o
- $-NR^{10}R^{11}$ ; o
- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, ariltio,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
- $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$  y  $-S(O)_2-R^{27}$ .

[0067] En otra forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, y  $-CF_3$ ; o
- metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenil-etilo, metoxi, etoxi, propoxi, feniltio,  $-C(O)-O-CH_3$ , y  $-C(O)-O-CH_2CH_3$ , cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
- $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$  y  $-S(O)_2-R^{27}$ .

[0068] En otra forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, y  $-CF_3$ ; o
- metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenil-etilo, metoxi, etoxi, propoxi, feniltio,  $-C(O)-O-CH_3$ , y  $-C(O)-O-CH_2CH_3$ , cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
- $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$  y  $-S(O)_2-R^{27}$ .

[0069] En otra forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en F, Cl,  $-CF_3$ , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, metoxi, etoxi, propoxi,  $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$  y  $-S(O)_2-R^{27}$ .

[0070] En otra forma de realización  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $-S(O)_2-R^{27}$  y  $-C(O)-R^{27}$ .

[0071] En otra forma de realización  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo,  $-C(O)-CH_3$ ,  $-C(O)-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2-C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , y fenilo.

[0072] En otra forma de realización  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo,  $-C(O)-CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , y fenilo.

[0073] En otra forma de realización  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo.

[0074] En otra forma de realización  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{2-6}$ -alquino,  $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{2-6}$ -alqueno, heteroarilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$  alquiltio- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}HN-C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquilo, o  $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .

[0075] En otra forma de realización  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{2-6}$ -alqueno, arilo, heteroarilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}HN-C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquilo, o  $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .

[0076] En otra forma de realización  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .

[0077] En otra forma de realización  $R^{27}$  es metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, 1,1,1-trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridilo, tiofeno, imidazol, o tiazol, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .

[0078] En otra forma de realización  $R^{27}$  es metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, 1,1,1-trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, fenilo, o piridilo, tiofeno, imidazol, o tiazol.

[0079] En otra forma de realización donde  $R^{12}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , o  $C_{1-6}$ -alquilo.

[0080] En otra forma de realización  $R^{12}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, etilo o propilo.

[0081] En otra forma de realización  $R^{12}$  es halógeno, carboxi, metilo, etilo o propilo.

[0082] En otra forma de realización  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $C_{1-6}$ -alquilo, hidroxil- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxil- $C_{1-6}$ -alquilo, fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$ ; ó  $R^{13}$  y  $R^{14}$  junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0083] En otra forma de realización  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, hidroxil-metilo, hidroxil-etilo, carboxil-metilo, carboxil-etilo, fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$ ; ó  $R^{13}$  y  $R^{14}$  junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo

heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0084] En otra forma de realización  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, y fenilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$ .

[0085] En otra forma de realización  $R^{15}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, etilo, o propilo.

[0086] En otra forma de realización  $R^{15}$  es halógeno, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, o etilo.

[0087] En otra forma de realización  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi, ciano, nitro, hidroxilo,  $-CF_3$ , y  $-SCN$ ; o
- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio,  $C_{1-6}$ -alquilamino,  $C_{1-6}$ -alquilsulfenilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil- $O-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-NH-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil-S- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-6}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alcoxi, y  $C_{3-6}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquiltio, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
- arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{1-6}$ -alcoxi, heteroaril- $C_{1-6}$ -alcoxi, heteroaril-tio- $C_{1-6}$ -alquilo, ariloxi, heteroariloxi, y heteroariltio, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{17}$ ; o
- $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalqueno,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{3-8}$ -cicloalquenoil- $C_{1-8}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{18}$ ; o
- $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -heterocicliil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -heterocicliiltio, y  $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
- $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil-S- $R^{21}$ ,  $-C_{1-6}$  alquil-S(O)- $R^{21}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil-S(O) $_2$ - $R^{21}$ ,  $-S(O)_2-R^{21}$  y  $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ , donde cada parte alquilo puede ser sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{25}$ ; o
- $-C(O)NR^{22}R^{23}$ , y  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)NR^{22}R^{23}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{26}$ .

[0088] En otra forma de realización  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi, ciano, y  $-CF_3$ ; o
- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $O-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
- arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, y heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{17}$ ; o
- $C_{3-8}$ -cicloalquilo, y  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{18}$ ; o
- $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -heterocicliil- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
- $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$  alquil- $NR^{19}R^{20}$ ,  $-S(O)_2-R^{21}$  y  $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ , donde cada parte alquilo puede ser sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{25}$ ; o
- $-C(O)NR^{22}R^{23}$ , y  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)NR^{22}R^{23}$  cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{26}$ .

[0089] En otra forma de realización  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi y  $-CF_3$ ; o

- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, - C<sub>1-6</sub> alquil.C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-O-C(O)- C<sub>1-6</sub>-alquilo y -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- fenilo, bencilo, y heteroariltio, donde heteroarilo es piridilo o imidazolilo, y donde cada arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>; o
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>18</sup>; o
- pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>.

[0090] En otra forma de realización R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, carboxi, -CF<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, metoxi, etoxi, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o heteroariltio, en donde heteroarilo es piridilo o imidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente en la parte heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>, o pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R<sup>16</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>.

[0091] En otra forma de realización R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado de Cl, F, Br, -CF<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o heteroariltio, en donde heteroarilo es piridilo o imidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente en la parte heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>, o pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>.

[0092] En otra forma de realización R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, - C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> o -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo.

[0093] En otra forma de realización R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-propilo, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0094] En otra forma de realización R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-propilo, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

[0095] En otra forma de realización R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo o -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>.

[0096] En otra forma de realización R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente son seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, fenilo, naftilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub> heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, - C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

[0097] En otra forma de realización donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionadas del grupo que consisten en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, fenil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -heterociclil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil- $NR^{22}$   $R^{23}$ , y naftilo, o  $R^{19}$  y  $R^{20}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0098] En otra forma de realización  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, y  $C_{1-6}$ -alquilo, o  $R^{19}$  y

[0099]  $R^{20}$  con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0100] En otra forma de realización  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados del grupo que consisten en hidrógeno, metilo, etilo, y propilo, o  $R^{19}$  y  $R^{20}$  con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperacínilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0101] En otra forma de realización  $R^{21}$  es

- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$  alquil- $NR^{22}R^{23}$  o hidroximetilo- $C_{1-6}$ -alquilo; o
- fenilo, naftilo, o fenil- $C_{1-6}$ -alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ ; o
- $C_{3-8}$  cicloalquilo, o  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo.

[0102] En otra forma de realización  $R^{21}$  es

- metilo, etilo, propilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, o carboxi-propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, o hidroxipropilo; o
- fenilo, naftilo, o fenil- $C_{1-6}$ -alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ ; o
- $C_{3-8}$ -cicloalquilo, o  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$  alquilo..

[0103] En otra forma de realización  $R^{21}$  es metilo, etilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, o carboxi-propilo; o fenilo, naftilo, o fenil- $C_{1-6}$ -alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0104] En otra forma de realización  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,  $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquilo, fenilo, y naftilo, o  $R^{22}$  y  $R^{23}$  con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0105] En otra forma de realización  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, y naftilo, o  $R^{22}$  y  $R^{23}$  con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0106] En otra forma de realización  $R^{22}$  y  $R^{23}$  con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ .

[0107] En otra forma de realización  $R^{24}$  es halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo,  $-CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -alquilo, hidroximetilo- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$  alquilo, arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $C_{3-8}$  heterociclilo,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$  heterociclil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$  alquil-arilo, o  $-S(O)_2 R^{28}$ , donde arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es piridilo o pirimidilo, y donde cada fracción cíclica es

opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.

[0108] En otra forma de realización R<sup>24</sup> es halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub> cicloalquilo, C<sub>3-8</sub> heterociclilo, C<sub>3-8</sub> cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub> heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es piridilo o pirimidilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.

[0109] En otra forma de realización R<sup>24</sup> es halógeno, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub> cicloalquilo, C<sub>3-8</sub> heterociclilo, C<sub>3-8</sub> heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.

[0110] En otra forma de realización R<sup>24</sup> es carboxi, oxo, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub> heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.

[0111] En otra forma de realización R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, o -CF<sub>3</sub>.

[0112] En otra forma de realización R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, hidroxilo, carboxi, o -CF<sub>3</sub>.

[0113] En otra forma de realización R<sup>28</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, fenilo, fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, donde heteroarilo es imidazolilo, piridilo o pirimidilo.

[0114] En otra forma de realización R<sup>28</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

[0115] En otra forma de realización R<sup>29</sup> es halógeno, carboxi, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>1-6</sub>-alcoxi.

[0116] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0117] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético.

[0118] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0119] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético.

[0120] Otra forma de realización de presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0121] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético.

[0122] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0123] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}-acético.

[0124] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para uso como un medicamento.

[0125] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las formas de realización anteriores y una o más sustancias activas adicionales.

[0126] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una combinación comprende un compuesto de la



fórmula (I) según cualquiera de las formas de realización anteriores y una o más sustancias activas adicionales, donde dichas sustancias activas adicionales se seleccionan de agentes contra la diabetes, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o asociadas a diabetes.

5

[0127] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a la combinación de compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las formas de realización anteriores y sustancia activa adicional donde una sustancia activa adicional es metformina.

10

[0128] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las formas de realización anteriores o una combinación de sustancias activas adicionales según cualquiera de las formas de realización anteriores y uno o más portadores o diluyentes aceptables farmacéuticamente.

15

[0129] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria, que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto.

20

[0130] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a compuesto de fórmula (I) o la combinación de sustancias activas o la composición farmacéutica para el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.

25

[0131] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a usar un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las formas de realización anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperglicemia, IGT, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, u obesidad.

30

[0132] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

35

[0133] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.

40

[0134] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

45

[0135] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-Ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.

50

[0136] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

55

[0137] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4- metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionado del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.

60

[0138] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-Ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

[0139] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto que es ácido {2-[3-Ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina,

síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.

#### TRATAMIENTO DE COMBINACION

- 5 [0140] En un aspecto adicional de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquiera de las proporciones adecuadas. Tales agentes activos adicionales pueden seleccionarse de agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes.
- 10 [0141] Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, derivados de GLP-1 (péptido-1 de tipo glucagón) tales como aquellos descritos en WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.
- 15 [0142] Los agentes hipogluceémicos oralmente activos adecuados preferiblemente incluyen imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizadores de insulina, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ -pancreáticas, por ejemplo abridores de canal de potasio tales como aquellos descritos en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), abridores de canal de potasio, tales como ormitiglinida, bloqueadores de canal de potasio tales como nateglinida o BTS-67582, antagonista de glucagón tales como aquellos descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), agonistas GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína de tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas que involucran estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de absorción de glucosa, inhibidores de GSK-3 (glucogen sintasa cinasa-3), los compuestos modifican el metabolismo lípido tales como agentes antihiperlipidémico y agentes antilipidémicos, los compuestos de pérdida de ingesta de alimento y PPAR (receptor activado-proliferador de peroxisoma) y agonistas RXR (receptor X retinoide) tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.
- 20 [0143] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibendamida, glipizida, glimepirida, glicazida o gliburida.
- 30 [0144] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes se administraron en combinación con una biguanida por ejemplo metformina.
- 35 [0145] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administraron en combinación con una meglitinida por ejemplo, repaglinida o senaglinida/nateglinida.
- 40 [0146] En una forma de realización de la presente invención, los presente compuestos se administraron en combinación con un sintetizador de insulina tiazolidinediona por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T174 o los compuestos descritos en WO 97/41097 (DRF-2344), WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).
- 45 [0147] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes pueden administrarse en combinación con un sintetizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos descritos en WO 99/19313 (NN622/DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).
- 50 [0148] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes se administran en combinación con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.
- [0149] En una forma de realización de la presente invención los compuestos presentes se administraron en combinación con un inhibidor de glucogen fosforilasa, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S).
- 55 [0150] En una forma de realización de la presente invención los compuestos presentes se administraron en combinación con un agente que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$  pancreáticas, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.
- 60 [0151] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes se administran en combinación con nateglinida.

[0152] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes se administraron en combinación con un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, dofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

5 [0153] Además, los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

[0154] Tales agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agonistas de CART (transcripto regulado por cocaína amfetamina), agonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC3 (melanocortina 3), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis de tumor), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de enlace de factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos  $\beta$ 3 tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentrada de melanocito), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de reabsorción de serotonina (fluoxetina, seroxato o citalopram), inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentaria, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores UCP 2 ó 3 (proteína 2 ó 3 de desacoplamiento), agonistas de leptina, agonistas de DA (dopamina) (bromocriptin, doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores PPAR, moduladores RXR, agonistas TR  $\beta$ , agentes estimulantes de CNS adrenérgicos, inhibidores de AGRP (proteína relacionada con agouti), antagonistas de H3 histamina tales como aquellos descritos en WO 00/42023, WO 00/63208 y WO 00/64884, exendina-4, agonistas GLP-1, factor neurotrófico ciliar, y oxintomodulina. Los agentes antiobesidad adicionales son bupropion (antidepresivo), topiramato (anticonvulsionante), ecopipam (antagonista de dopamina D1/D5) y naltrexona (antagonista opiode).

25 [0155] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es leptina.

[0156] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es un inhibidor de reabsorción de serotonina y norepinefrina por ejemplo, sibutramina.

30 [0157] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es un inhibidor de lipasa por ejemplo, orlistat.

[0158] En una forma de realización de la presente invención el agente antiobesidad es un agente estimulador de SNC adrenérgico, por ejemplo, dexamfetamina, amfetamina, fentermina, mazindol fendimetrazina, dietilpropion, fenfluramina o dexfenfluramina.

[0159] Además, los compuestos presentes pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son bloqueadores  $\beta$  tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y bloqueadores  $\alpha$  tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. La referencia además puede hacerse a Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

45 [0160] En una forma de realización de la presente invención, los compuestos presentes se administraron en combinación con insulina, derivados de insulina o análogos de insulina.

[0161] En una forma de realización de la invención la insulina es un derivado de insulina seleccionado del grupo que consiste en insulina B29-N<sup>ε</sup>-miristoil-des(B30) humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-palmitoil-des(B30) humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-miristoil humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-palmitoil humana, insulina B28-N<sup>ε</sup>-miristoil Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup> humana, insulina B28-N<sup>ε</sup>-palmitoil Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup> humana, insulina B30-N<sup>ε</sup>-miristoil-Thr<sup>B29</sup> Lys<sup>B30</sup> humana, insulina BSO-N<sup>ε</sup>-palmitoil-Thr<sup>B29</sup> Lys<sup>B30</sup> humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-(N-palmitoil- $\gamma$ -glutamil)-des(B30) humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-(N-litocolil- $\gamma$ -glutamil)-des(B30) humana, insulina B29-N<sup>ε</sup>-(( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des(B30) humana y insulina B29-N<sup>ε</sup>-(( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)humana.

55 [0162] En otra forma de realización de la invención el derivado de insulina es insulina B29-N<sup>ε</sup>-miristoil-des(B30) humana.

[0163] En una forma de realización adicional de la invención, la insulina es una insulina estabilizada ácida. La insulina estabiizada ácida puede seleccionarse de análogos de insulina humana que tiene uno de las siguientes substituciones de residuos de aminoácidos.

60 A21G

A21G, B28K, B29P  
 A21G, B28D  
 A21G, B28E  
 A21G, B3K, B29E  
 A21G, desB27  
 A21G, B9E  
 A21G, B9D  
 A21G, B10E insulina.

10 [0164] En una forma de realización adicional de la invención, la insulina es un análogo de insulina. El análogo de insulina puede seleccionarse del grupo que consiste en

15 [0165] Un análogo en donde la posición B28 es Asp, Lys, Leu, Val, o Ala y la posición B29 es Lys o Pro; e Insulina des(B28-B30), des(B27) o des(B30) humana.

[0166] En otra forma de realización el análogo es un análogo de insulina humana en donde la posición B28 es Asp o Lys, y la posición B29 es Lys o Pro.

20 [0167] En otra forma de realización el análogo es insulina des(B30) humana.

[0168] En otra forma de realización el análogo de insulina es un análogo de insulina humana en donde la posición B28 es Asp.

25 [0169] En otra forma de realización el análogo es un análogo en donde la posición B3 es Lys y la posición B29 es Glu o Asp.

[0170] En otra forma de realización el derivado de GLP-1 para emplearse en combinación con un compuesto de la presente invención se refiere a GLP-1 (1-37), exendina-4 (1-39), fragmentos insulínotropicos de los mismos, análogos insulínotropicos de los mismos y derivados insulínotropicos de los mismos. Los fragmentos insulínotropicos de GLP-1 (1-37) son péptidos insulínotropicos de los cuales la secuencia entera puede encontrarse en la secuencia de GLP-1 (1-37) y donde al menos un aminoácido terminal se elimina. Los ejemplos de fragmentos insulínotropicos de GLP-1 (1-37) son GLP-1 (7-37) en donde los residuos de aminoácidos en las posiciones <sub>1-6</sub> de GLP-1 (1-37) pueden ser eliminados y GLP-1 (7-36) donde los residuos de aminoácidos en la posición <sub>1-6</sub> y 37 de GLP-1 (1-37) pueden ser eliminados. Los ejemplos de fragmentos insulínotropicos de exendina-4 (1-39) son exendina-4 (1-38) y exendina-4 (1-31). La propiedad insulínotropica de un compuesto puede determinarse por ensayos in vivo o in vitro también conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse a un animal y monitorear la concentración de insulina durante un tiempo. Los análogos insulínotropicos de GLP-1 (1-37) y exendina-4(1-39) se refieren a las moléculas respectivas en donde uno o más de los residuos de aminoácidos pueden intercambiarse con otros residuos de aminoácidos y/o a partir de los cuales uno o más residuos de aminoácidos pueden eliminarse y/o a partir de los cuales uno o más residuos de aminoácidos pueden agregarse con la condición de que el análogo sea ya sea insulínotropico o sea un profármaco de un compuesto insulínotropico. Los ejemplos de análogos insulínotropicos de GLP-1(1-37) son por ejemplo, Met<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) en donde la alanina en la posición 8 se reemplaza por metionina y los residuos de aminoácidos en la posición 1 hasta 6 pueden eliminarse, y Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37) en donde la valina en la posición 34 se reemplaza con arginina y los residuos de aminoácidos en la posición 1 hasta 6 pueden eliminarse. Un ejemplo de un análogo insulínotropico de exendina-4 (1-39) es Ser<sup>2</sup>Asp<sup>3</sup>-exendina-4 (1-39) en donde los residuos de aminoácido en la posición 2 y 3 pueden ser reemplazados con serina y ácido aspártico, respectivamente (este análogo particular también se conoce en el estado de la técnica como exendina-3). Los derivados insulínotropicos de GLP-1 (1-37), exendina-4(1-39) y análogos de los mismos son aquellos que la persona experta en la técnica considera que son derivados de estos péptidos, esto es, que tienen al menos un sustituyente el cual no se presenta en la molécula de péptido precursor con la condición de que el derivado sea ya sea insulínotropico o sea un profármaco de un compuesto insulínotropico. Los ejemplos de sustituyentes son amidas, carbohidratos, grupos alquilo y sustituyentes lipofílicos. Los ejemplos de derivados insulínotropicos de GLP-1 (1-37), exendina-4 (1-39) y análogos de los mismos son GLP-1 (7-36)-amida, Arg<sup>34</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(γ-Glu(N<sup>ε</sup>-hexadecanoil)))-GLP-1(7-37) y Tyr<sup>31</sup>-exendina-4(1-31)-amida. Los ejemplos adicionales de GLP-1(1-37), exendina-4 (1-39), fragmentos insulínotropicos de los mismos, análogos insulínotropicos de los mismos y derivados insulínotropicos de los mismos se describen en WO 98/08871, WO 99/43706, US 5424286 y WO 00/09666.

55 [0171] En otro aspecto de la presente invención, los compuestos presentes se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

60 [0172] Deberá entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o

ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente una o más otras sustancias activas se consideran dentro del alcance de la presente invención. En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la presente invención comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; un compuesto de la invención en combinación con una sulfonilurea y acarbose; nateglinida y metformina; acarbose y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

## COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

[0173] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en ya sea dosis solas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante conocido y excipientes de conformidad con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

[0174] Las composiciones farmacéuticas pueden especialmente formularse para administración por cualquier ruta adecuada tal como ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradermal), la ruta oral se prefiere. Se apreciará que la ruta preferida depende de la condición general y edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza de la condición y el ingrediente activo señalado.

[0175] Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosis sólidas tales como cápsulas suaves o duras, tabletas, pastillas, grageas, píldoras, comprimidos, polvos y gránulos. Donde apropiadamente, estos pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o estas pueden formularse también como para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo tal como sostener o prolongar la liberación de conformidad a métodos conocidos en el arte.

[0176] Las formas de dosis líquida para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, acuosas o suspensiones aceitosas, jarabes y elixires.

[0177] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles y soluciones inyectables acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para reconstituirse en soluciones inyectables estériles o dispersiones antes de usarse. El depósito en formulaciones inyectables también se contempla como que está dentro del alcance de la presente invención.

[0178] Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, rocíos, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

[0179] Una dosis oral típica está en el intervalo desde alrededor de 0,001 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferido desde 0,05 hasta alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día administrado en una o más dosis tal como 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad de la condición tratada y cualesquiera enfermedades concomitantes por tratar y otros factores evidentes para aquellos expertos en la técnica.

[0180] Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria por métodos conocidos para aquellos expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día tal como una a 3 veces por día puede contener de 0,05 hasta alrededor de 1000 mg, preferiblemente desde alrededor de 0,1 a alrededor de 500 mg y más preferido desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 200 mg. Para las vías parenterales tal como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, las dosis típicas están en el orden de alrededor de la mitad de la dosis empleada para administración oral. Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos son una sal de adición ácida de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre y una sal de adición de base de un compuesto que tiene la utilidad de un ácido libre. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención las cuales se preparan generalmente al hacer reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o al reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención contiene una base libre tales sales se preparan en una forma convencional al tratar una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención contiene un ácido libre tales sales se preparan en una forma convencional al tratar una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales

fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión del compuesto en combinación con un catión adecuado tal como el ión de sodio o amonio. Otras sales las cuales no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención y éstas forman un aspecto adicional de la presente invención.

5

[0181] Para administración parenteral, soluciones de los compuestos novedosos de fórmula I en solución acuosa estéril, propilen glicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete se pueden emplear. Tales soluciones acuosas deben ser adecuadamente amortiguadas si es necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica.

10

[0182] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y solventes orgánicos diversos. Ejemplos de los portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, y éter de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de los portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en el arte tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar los compuestos novedosos de la presente invención y los portadores farmacéuticamente aceptables luego se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosis adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

15

20

[0183] Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo y la cual puede incluir un excipiente adecuado. Adicionalmente, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en forma de un polvo o de gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores con objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente presentables y con sabor aceptable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables los cuales son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes granuladores y desintegradores por ejemplo almidón de maíz o ácido alginico, agentes de enlace por ejemplo almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar con ello una acción sostenida por un periodo más prolongado. Por ejemplo, un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo se puede emplear. Se pueden también recubrir por técnicas descritas en la Patente de EEUU NO. 4,356,108; 4,166,452 y 4,265,874, incorporado en la presente como referencia para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

25

30

35

40

[0184] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio en aceite por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45

[0185] Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en mezcla con excipientes adecuados para la manufactura de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes en suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfatido que se presenta naturalmente tal como lecitina o productos de condensación de un óxido alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga por ejemplo heptadecaetilenoxicetano o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo monooleato de polietileno de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes tal como sacarosa o sacarina.

50

55

[0186] Se pueden formular suspensiones aceitosas al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las

60

suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como aquellos antes establecidos y agentes saborizantes se pueden agregar para suministrar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 [0187] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua, proporcionan el compuesto activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente en suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes en suspensión se ejemplifican por aquellos ya antes mencionados. Excipientes adicionales pueden estar también presentes por ejemplo  
 10 agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral por ejemplo una parafina líquida o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas que se presentan naturalmente por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfatidos que se presentan naturalmente por ejemplo grano de soja, lecitina, y  
 15 ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno por ejemplo monooleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

[0188] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes por ejemplo glicerol, propilén glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener un emulgente, agentes conservadores y saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos al usar agentes adecuados de dispersión o humectantes y agentes de suspensión antes descritos. La preparación inyectable estéril también puede ser una  
 20 solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles se emplean convenientemente como un medio solvente o en suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando usando mono o digliceridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[0189] Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden preparar al mezclar el fármaco con un excipiente adecuado no irritante el cual es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal, y se fusionará así en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y por ejemplo polietilén glicoles.

[0190] Para uso local, cremas, ungüentos, jaleas, o suspensiones, etc. que contienen los compuestos de la presente invención se contemplan. Para el propósito de esta solicitud, las aplicaciones locales incluirán lavados bucales y gargarismos.

[0191] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[0192] Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o solventes orgánicos comunes. Tales solvatos también se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

[0193] Así, en una forma de realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal o solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

[0194] Si se usa un portador sólido para administración oral, la preparación puede ser dispuesta en tabletas, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o peletizado o puede estar en forma de una pastilla o comprimido. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero usualmente estará desde alrededor de 25 mg a alrededor de 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma en forma de un jarabe, emulsión, cápsula, gelatina suave, o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

[0195] Una tableta típica que se puede preparar por técnicas convencionales de formación de tabletas puede contener:  
 Núcleo:  
 Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo) 5.0 mg  
 60 Lactosum Ph. Eur. 67.8 mg  
 Celulosa, microcristalina (Avicel) 31.4 mg

Amberlite@IRP88*	1.0 mg
Estearato de magnesio Ph. Eur.	q.s.

Recubrimiento:

5	Hidroxipropil metilcelulosa aprox.	9 mg
	Mywacett 9-40 T** aprox.	0.9 mg

\* Poliacrilin potasio NF, desintegrante de tabletas, Rohm y Haas.

\*\* Monoglicérido acilado usado como plastificante o recubrimiento de película.

10

[0196] Si se desea, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con sus sustancias activas adicionales tales como aquellas descritas en lo anterior.

15

[0197] La presente invención también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como intermediarios en la preparación de compuesto de fórmula (I) junto con los métodos para la preparación de compuesto de fórmula (I). Los compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción (en los cuales todas las variables son como se definen antes a menos que se especifiquen así) usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos convencionales de síntesis. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes las cuales son en si mismas conocidas por aquellos expertos ordinarios en esta técnica pero que no se mencionan en mayor detalle.

20

25

[0198] Los compuestos de esta invención se pueden preparar por las vías detalladas en el esquema de reacción 1. La reacción de una amina primaria adecuada (I) con una cetona (II) bajo condiciones de aminación reductora de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura ofrece la amina secundaria (III). El compuesto (III) se puede convertir a la urea correspondiente (V) por reacción con por ejemplo, diimidazol carbonilo y un heterociclo de amino adecuado (IV) bajo condiciones estándar para la síntesis de ureas. Para los intermediarios en donde R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contiene una funcionalidad adicional de amino, se puede emplear un grupo de protección adecuado (por ejemplo Boc o Cbz) que permite la desprotección y manipulación adicional (por ejemplo acoplamiento de amidas, aminación reductora, etc.) usando procedimientos estándar descritos en la literatura.

30

35

[0199] Para los intermediarios en donde R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> contiene una funcionalidad adicional de alcohol, un grupo de protección adecuado (por ejemplo bencilo, tert-butildimetilsililo) se puede emplear, lo que permite la desprotección y manipulación adicional (por ejemplo acoplamiento de éter) usando procedimientos estándar descritos en la literatura.

35

40

[0200] Para los intermediarios en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o A contiene una funcionalidad carboxi adicional, un precursor adecuado (por ejemplo éster de alquilo) se puede emplear, lo que permite la desprotección y manipulación adicional (por ejemplo hidrólisis de ácido o de base, conversión a amidas por medio de la reacción con aminas) usando procedimientos estándar descritos en la literatura. La manipulación adicional del compuesto (V) se puede efectuar como se describe dentro de los procedimientos generales detallados en la sección de Ejemplo.

**Esquema 1**





[0206]

5



10

15

[0207] El aminoheterociclo (NH<sub>2</sub>A) en donde A se define como arriba, puede convertirse usando procedimientos de literatura estándar (por ejemplo WO 2004/002481) a un intermediario acil imidazonio con carbonil diimidazol (CDI) en un solvente tal como diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, o DMF. El tratamiento con R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente, dan el compuesto de la fórmula (1). El aminoheterociclo (NH<sub>2</sub>A) o amina secundaria (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH) pueden ser ya sea compuestos comercialmente disponibles o compuestos que pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la literatura o prepararse como se describe en el ejemplo relevante y procedimientos generales.

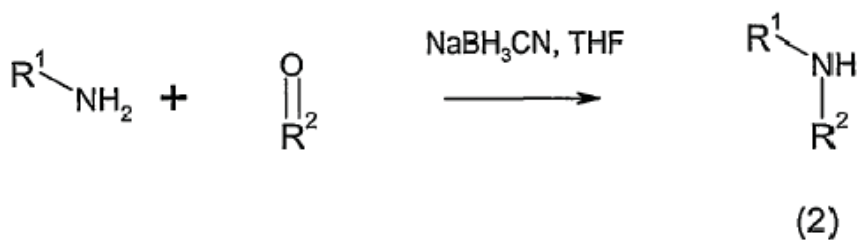
#### Procedimiento general (B)

20

25

[0208] Las aminas deseadas R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH descritas en el procedimiento general (A), en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente son comercialmente disponibles, o pueden prepararse por una aminación reductiva con una amina primaria adecuada y una cetona como se muestra a continuación, los siguientes procedimientos se describen en la literatura (Org. Prep. Proced. Int. 1979,11,201).

30



35

#### Procedimiento general (C)

Preparación de 1,1-dicicloalquil-3-heteroaril-urea

40

[0209] Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (98 mg, 0.6 mmol), compuesto amino heteroarilo (0.6 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (5 mg) en dicloroetano (5 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó solución de una dicicloalquilamina (0.5 mmol) en dicloroetano (2 ml). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego 5-10% acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar la urea deseada 50-60% rendimiento.

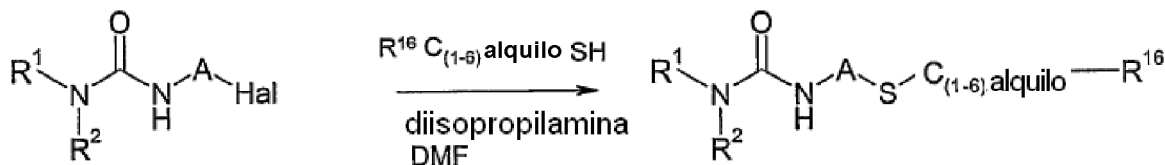
45

#### Procedimiento general (D)

Síntesis de 1,1-dicicloalquil-3-(5-tialquil-tiazol-2-il)ureas

50

[0210]



Hal= Halógeno

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, A y R<sup>17</sup> como se define en las reivindicaciones del compuesto

55

Ejemplo representativo.

[0211] Una mezcla de 3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1,1-dicicloalquilurea (Ejemplo 49) (1 mmol), alquiltiol (2 mmol) y DIEA (2 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se vació en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL), solución salina (1 x 30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y se concentró in vacuo para proporcionar un residuo que contiene 3-(5-alquiltio-tiazol-2-il)-1,1-diciclohexil-urea. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego 5-20% acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 3-(5-alquiltio-tiazol-2-il)-1,1-diciclohexil-urea en 35-45 % rendimiento.

#### Procedimiento general (E)

##### Síntesis de 1,1-dicicloalquil-3-(5-tiaheteroaril-tiazol-2-il)ureas

[0212] Una mezcla de ariltiol (2 mmol) y tert-BuOK (2 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 15 min. A esta solución se agregó 3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1,1-diciclohexil-urea (Ejemplo 49) (1 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se vació en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL), solución salina (1 x 30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y se concentró in vacuo para proporcionar un residuo conteniendo (5-ariltio-2-tiazolil)-1,1-diciclohexil-urea. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego 5-20% acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar la urea deseada en 25-45% rendimiento.

#### Procedimiento general (F)

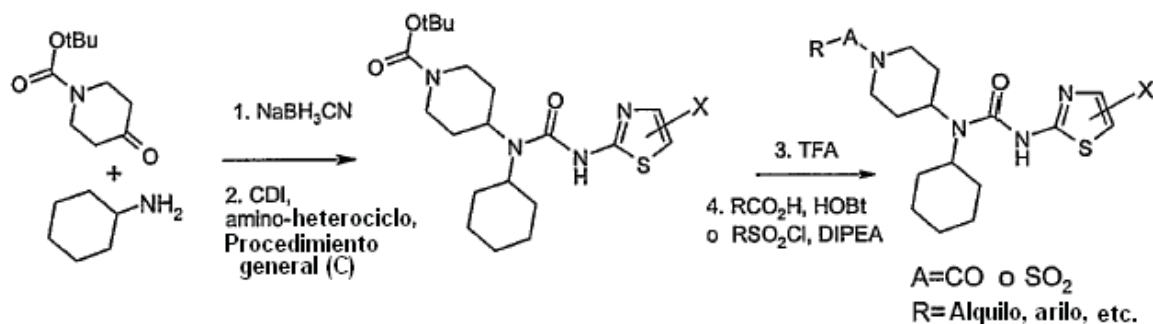
##### Hidrólisis de ésteres

[0213] El éster (1 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de THF y metanol (5 mL). A esta solución se agregó 2 M solución de LiOH (2 mL, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 4-6 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x10 mL). La capa de agua se acidificó con HCl hasta pH 6.0 y el ácido precipitado se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente en al menos rendimiento cuantitativo.

#### Procedimiento general (G)

##### Síntesis de Acil- o Sulfonil-piperidinil-(tiazol)-cicloalquil ureas.

[0214]



[0215] **Etapa 1.** A la N-Boc-piperidona (10g) en una mezcla de MeOH (50ml) y THF (50ml) se agregó en una cantidad equimolar de cicloalquilamina (4.5g) a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro de sodio (6.3g, 2eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se filtró a través de celite, se concentró in vacuo, se redisolvió/suspendió en éter, se agitó durante 1h, y se decantó. Este procedimiento se repitió 4 veces y las fases de éter combinadas se concentraron in vacuo para proporcionar el éster de tert-butilo del ácido 4-cicloalquilamino-piperidina-1-carboxílico como un aceite amarillo pálido el cual se usó directamente en la etapa 2.

[0216] **Etapa 2.** Una mezcla equimolar del compuesto 1,1-carbonildiimidazol, aminoheteroarilo (por ejemplo, 5-metilaminotiazol) y DMAP (5 mol%) en dicloroetano se calentó durante 4h a 80°C luego se enfrió a temperatura ambiente. El producto de amina (1 equivalente) de la etapa 1 se agregó y la reacción se agitó durante la noche. La preparación y cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) proporcionaron la urea protegida Boc deseada.

[0217] **Etapa 3.** La desprotección de Boc se llevó a cabo usando ácido trifluoroacético en DCM durante 2h a temperatura ambiente. El exceso de TFA y DCM se removió in vacuo para dar la amina cruda la cual se usó directamente en la siguiente etapa.

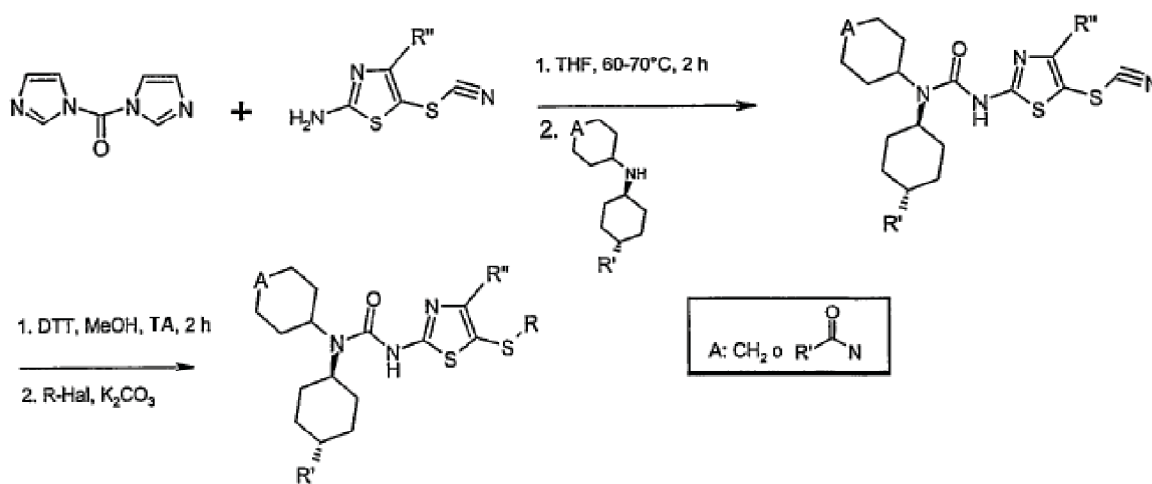
[0218] **Etapa 4.** La acilación con ya sea un ácido carboxílico activado HOBt o un cloruro de sulfonilo proporciona la amida requerida o sulfonamida respectivamente por medio de procedimiento de literatura establecidos.

5 [0219] **Etapa 5.** Si el sustituyente en la porción aminoheteroarilo contiene un éster funcionalmente este puede hidrolizarse usando hidróxido de litio en metanol para dar el ácido correspondiente.

#### Procedimiento general (H)

Síntesis de tiazolil ureas sustituidas 5-tioalquilo/5-tioalquilamino.

10 [0220]



15 [0221] Etapa 1. Una mezcla equimolar de 1,1-carbonildiimidazol, la 5-tiocianato-tiazol-2-ilamina apropiada (comercialmente disponible o preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc 71, 4007, 1949 o J. Med. Chem, 20, 572,1977) y DMAP (5 mol%) en THF se calentó durante 2 h a 60-70°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La amina secundaria (1 equivalente; preparada como se describe en Procedimiento general (C) o Procedimiento general (I) se agregó y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua y la fase orgánica se aisló. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (heptano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20: 80 → 0:100 o heptano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: EtOAc 20: 80: 0 → 0: 100) proporcionó la (5-tiocianato-tiazol-2-il)urea deseada.

25 [0222] Etapa 2. Una mezcla equimolar de 1,4-ditiotreitol (DTT) y la (5-tiocianato-tiazol-2-il)urea apropiada (preparada como se describe en Etapa 1) en MeOH (4 mL/mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equivalentes) y el haluro de alquilo apropiado (1-3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se apagó con agua. La adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El producto crudo se disolvió en MeOH o MeCN y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gilson) para dar el producto deseado.

#### 30 Procedimiento general (I)

Síntesis de cicloalquil-cicloalquilamino-aminas N-aciladas

35 [0223] Etapa 1. Una mezcla equimolar de clorhidrato de monohidrato de 4-piperidona, diisopropiletil-amina y el cloruro de acilo apropiado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL/mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agregó a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con 1N NaOH (dos veces), 1N HCl y solución salina y subsecuentemente se concentró in vacuo para dar la piperidona acilada la cual se usó directamente en la etapa 2.

40 [0224] Etapa 2. Una mezcla equimolar, la piperidona acilada (preparada en la etapa 1) y la cicloalquilamina apropiada en THF:MeOH (1:1,2 mL/mmol) y 3Å tamiz molecular se agregó cianoborohidruro de sodio (2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar la amina cruda secundaria la cual se filtró a través de celite, se concentró in vacuo, se redisolvió/suspendió en éter, se agitó durante 1h, y se decantó. El procedimiento se repitió 4 veces y las fases de éter combinadas se concentraron in vacuo para proporcionar la cicloalquilpiperidin-4-il amina N-acilada deseada.

**Procedimiento general (M) para eliminar el grupo Boc para formar clorhidrato de amina**

[0225] A la amina protegida Boc (0.5 mmol) se agregó 4 M solución de HCl en dioxano (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con éter anhidro y se concentró para obtener clorhidrato de amina en al menos rendimiento cuantitativo.

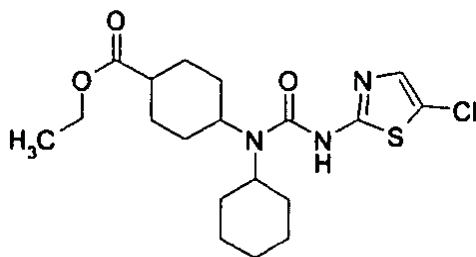
#### **Procedimiento general (N) para la acilación de aminas**

[0226] Una solución de amina/clorhidrato de amina (0.5 mmol) en DCM se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó cloruro de acilo (0.6 mmol) seguido por DIEA (1.5 mmol). La mezcla se agitó durante 2h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego 5-20% acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado.

#### **Ejemplo 1**

#### **Éster etílico del ácido 4-[3-(5-Cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-ureido]-ciclohexanocarboxílico**

[0227]



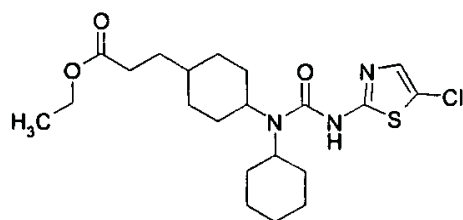
[0228] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando 5-cloro-2-aminotiazol y éster etílico del ácido 4-ciclohexilamino-ciclohexanocarboxílico .

HPLC-MS:  $m/z = 414$  (M+1).

#### **Ejemplo 2**

#### **Éster etílico del ácido 3-{4-[3-(5-cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-ureido]-ciclohexil}-propiónico**

[0229]



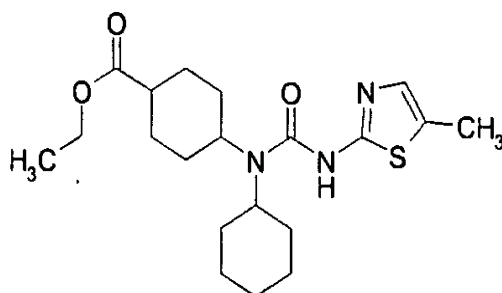
[0230] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando 5-cloro-2-aminotiazol y éster etílico del ácido 3-(4-ciclohexilamino-ciclohexil)-propiónico.

HPLC-MS:  $m/z = 442$  (M+1).

#### **Ejemplo 3**

#### **Éster etílico del ácido 4-[1-ciclohexil-3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-ciclohexanocarboxílico**

[0231]



[0232] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando 5-metil-2-aminotiazol y éster etílico del ácido 4- ciclohexilamino-ciclohexanocarboxílico.

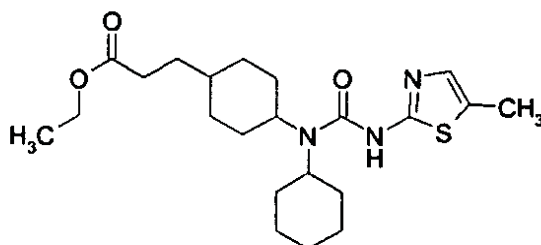
HPLC-MS:  $m/z = 394$  (M+1).

5

#### Ejemplo 4

**Éster etílico del ácido 3-{4-[1-Ciclohexil-3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-ciclohexil}-propiónico**

[0233]



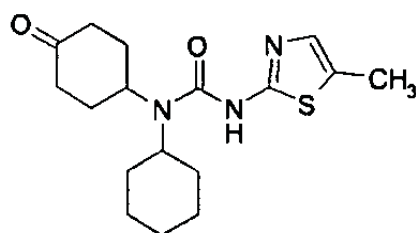
[0234] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando 5-metil-2-aminotiazol y éster etílico del ácido 3-(4-ciclohexilamino-ciclohexil)-propiónico.

HPLC-MS:  $m/z = 422$  (M+1).

[0235] Preparado como se describe en los procedimientos generales (A) y (B) usando 5-metil-2-aminotiazol y 4-ciclohexilamino-ciclohexanona.

**1-Ciclohexil-3-(5-metil-tiazol-2-il)-1-(4-oxo-ciclohexil)-urea**

[0235]



[0236] Preparado como se describe en los procedimientos generales (A) y (B) usando 5-metil-2-aminotiazol y 4-ciclohexilamino-ciclohexanona.

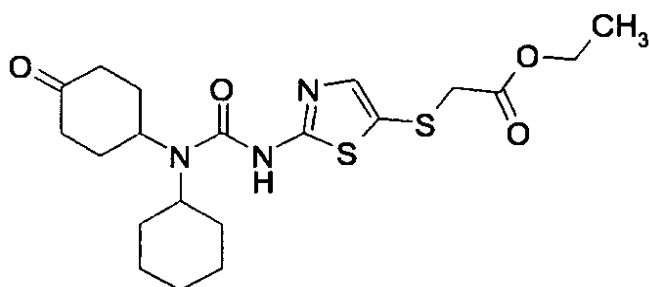
HPLC-MS:  $m/z = 336$  (M+1).

20

#### Ejemplo 6

**Éster etílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-oxo-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il-sulfanil}-acético**

[0237]

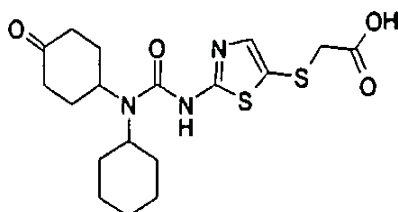


[0238] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando 4-(4-metil-ciclohexilamino)-ciclohexanona y etil-2-[5-aminotiazol-2-il-tio]acetato  
HPLC-MS:  $m/z = 440$  (M+1).

5

**Ejemplo 7****Ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(4-oxo-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

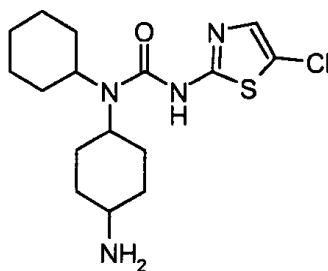
[0239]



[0240] Obtenido a partir de éster etílico del ácido { 2-[3-Ciclohexil-3-(4-oxo-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético usando el procedimiento general (F).  
HPLC-MS:  $m/z = 412$  (M+1).

**Ejemplo 8****1-(4-Amino-ciclohexil)-3-(5-cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-urea**

[0241]

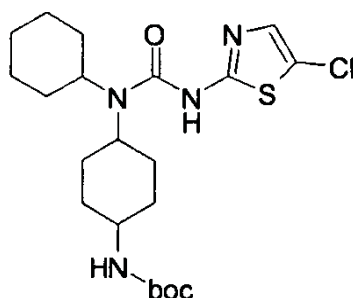


[0242] Preparado como se describe en procedimientos generales (A); (B) usando éster terc-butílico del ácido (4-ciclohexilamino-ciclohexil)-carbámico y 5-cloro-2-aminotiazol.  
HPLC-MS:  $m/z = 357$  (M+1).

20

**Ejemplo 9****1-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-3-(5-cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-urea**

[0243]

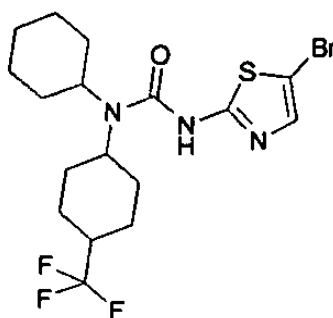


[0244] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando éster terc-butílico del ácido (4-ciclohexilamino-ciclohexil)-carbámico y 2-amino-5-clorotiazol.  
HPLC-MS:  $m/z = 457$  (M+1).

5

**Ejemplo 10****3-(5-Bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-trifluorometil-ciclohexil)-urea**

[0245]



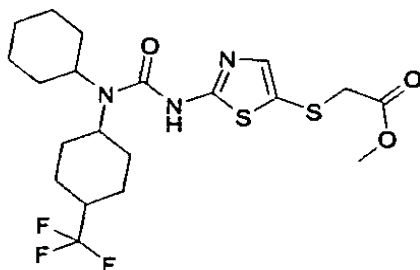
[0246] Preparado como se describe en el procedimiento general (C) usando ciclohexil-(4-trifluorometil-ciclo hexil)-amina y 5-bromo-2-tiazolil amina.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.15 (br; 1H), 7.26 (1H; s), 3.70 (m; 1H), 3.32(m, 1H), 1.15-2.07 (m; 19H), 0.89-1.03 (dd; 3H) ppm;  
HPLC-MS:  $m/z$  455 (M+1).

15

**Ejemplo 11****Éter metílico del ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il-sulfanil}-acético**

[0247]



[0248] Preparado como se describe en el procedimiento general (D) usando 3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-trifluorometil-ciclohexil)-úrea (ejemplo 10) y tioglicolato metílico.

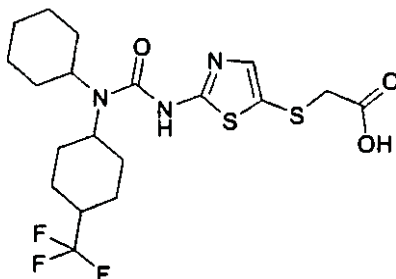
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (br; 1H), 7.34 (s; 1H), 3.66 (s; 3H), 3.37 (s; 2H), 3.28 (m; 2H), 1.05-2.26 (m; 19H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  480 (M+1).

25



**Ejemplo 12****Ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

[0249]



5

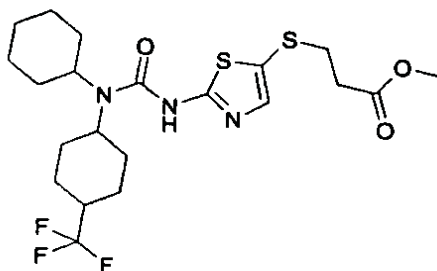
[0250] Preparado como se describe procedimiento en el procedimiento general (F) del éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)- ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético (ejemplo 11).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.16 (br; 1H), 7.37 (s; 1H), 3.44 (s; 3H), 3.32 (m; 2H), 1.05-2.21 (m; 19H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 466 (M+1).

10

**Ejemplo 13****Éster metílico del ácido 3-{2-[3-Ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

[0251]



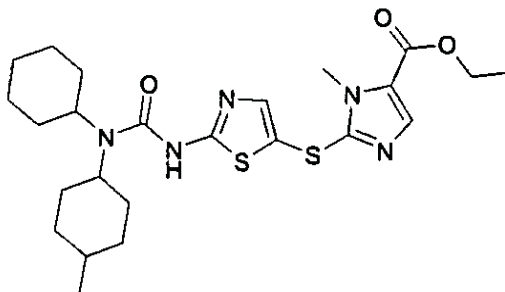
15

[0252] Preparado como se describe en el procedimiento general (D) usando 3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-trifluorometil-ciclohexil)-úrea (ejemplo 10) y éster metílico del ácido 3-mercaptopropiónico. HPLC-MS: *m/z* 494 (M+1).

20

**Ejemplo 14****Éster etílico de ácido 2-{2-[3-Ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico**

[0253]



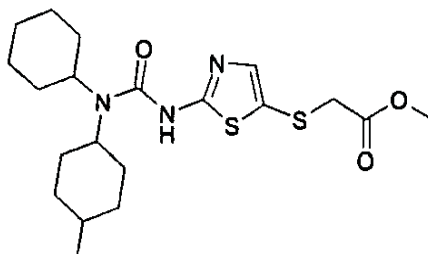
25

[0254] Preparado como se describe en el procedimiento general (E) de 3-(5-bromotiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-metilciclohexil)-úrea y éster etílico del ácido 2-mercapto-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (4:1 CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7.69 (s; 1H), 7.57 (s; 1H), 4.31 (q; 2H), 4.0 (s; 3H), 3.38 (m; 2H), 1.15-1.90 (m; 19H), 1.35 (t; 3H), 0.90-1.10 (dos d, 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 506 (M+1).

**Ejemplo 15****Éster metílico del ácido { 2-[3-Ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético**

[0255]

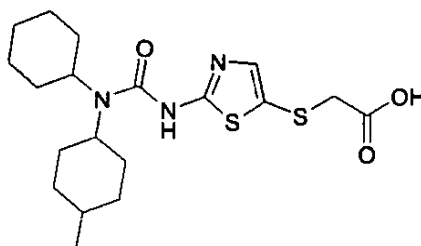


[0256] Preparado como se describe en el procedimiento general (E) usando 3-(5-bromotiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-metilciclohexil)-úrea y metil tioglicolato.

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (s; 1H), 7.48 (s; 1H), 3.77 (s; 3H), 3.79 (d; 1H), 3.50 (d; 1H), 3.46 (m; 2H), 1.15-1.90 (m; 19H) ppm; 0.90-1.05 (dos d, 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  426 (M+1).

**Ejemplo 16****Ácido { 2-[3-Ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético**

[0257]

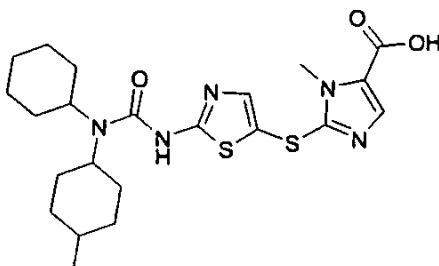


[0258] Preparado en 88% rendimiento como se describe en procedimiento general (F) de éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil) ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético (ejemplo 15).

20  $^1\text{H}$  RMN (4:1  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 87.39 (s; 1H), 7.06 (s; 1H), 3.38 (oscurecido por valor máximo MeOH), 1.15-1.90 (m; 19H), 0.95-1.05 (dos d, 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  412 (M+1).

**Ejemplo 17****Ácido 2-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico**

[0259]

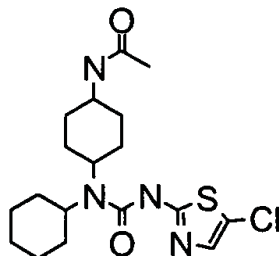


[0260] Preparado en 80 % de rendimiento como se describe en procedimiento general (F) de éster etílico del ácido 2-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil- ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (ejemplo 14).

30  $^1\text{H}$  RMN (4:1  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.80 (s; 1H), 7.56 (s; 1H), 4.00 (s; 3H), 3.36 (m; 2H), 1.15-1.90 (m; 19H), 0.95-1.05 (dos d, 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  478 (M+1)

**Ejemplo 18****N-{4-[3-(5-Cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-ureido]-ciclohexil}-acetamida**

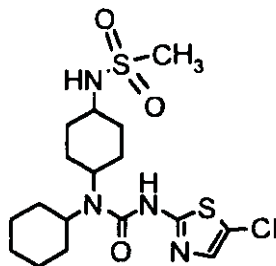
[0261]



[0262] Obtenido a partir de N-Boc-aminociclohexanona, ciclohexilamina y 5-cloro-2-aminotiazol usando el procedimiento general (G).

HPLC-MS:  $m/z = 399$  (M+1)**Ejemplo 19****N-{4-[3-(5-Cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-ureido]-ciclohexil}-metanosulfonamida**

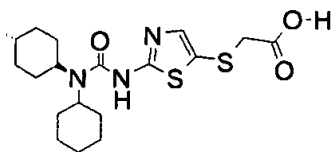
[0263]



[0264] Obtenido a partir de N-Boc-aminociclohexanona, ciclohexilamina y 5-cloro-2-aminotiazol usando procedimiento general (G).

HPLC-MS:  $m/z = 435$  (M+1)**Ejemplo 20****Ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

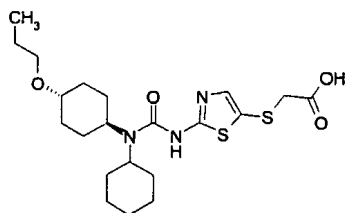
[0265]



[0266] Éster etílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético fue preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) usando éster etílico del ácido ciclohexil-(trans-4-metil-ciclohexil)-amina y 5-aminotiazol-2-mercaptoacético. La hidrólisis usando procedimiento general (F) dio el compuesto del título.

HPLC-MS:  $m/z = 412$  (M+1).**Ejemplo 21****Ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**

[0267]

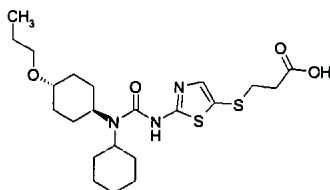


[0268] Preparado como se describe en procedimientos generales (A) y (B) y (F) usando amina de *trans*-4-propoxi-ciclohexil]-ciclohexilo y éster etílico del ácido 5-aminotiazol-2-mercaptoacético.  
HPLC-MS:  $m/z$  456 (M+1).

5

**Ejemplo 22****Ácido 3-{2-[3-Ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

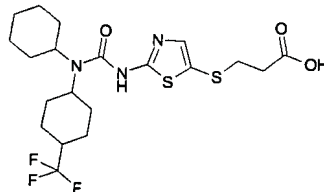
[0269]



[0270] Preparado como se describe procedimientos generales (A) y (B) y (F) usando amina *trans*-4-propoxi-ciclohexil]-ciclohexilo y éster etílico del ácido 5-aminotiazol-2-mercaptopropiónico.  
HPLC-MS:  $m/z$  470 (M+1).

**Ejemplo 23****Ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

[0271]



[0272] Preparado en 80% (383 mg) de rendimiento como descrito en el procedimiento general F de éster metílico del ácido 3-{2-[3-cyclohexyl-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico (494 mg, 1,0 mmol).

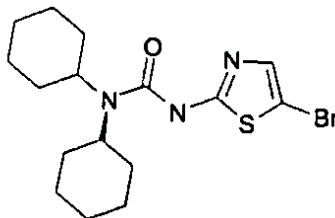
$^1\text{H}$  RMN (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.39 (br 1H), 7.31 (s; 1H), 3.62 (m; 1H), 3.51 (m; 1H), 2.93 (t; 2H), 2.63 (t; 2H), 2.1 (m; 1H), 1.06-2.01 (m, 18 H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  480 (M+1).

20

**Ejemplo 24*****Trans*-3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-metil-ciclohexil)-urea**

[0273]

25



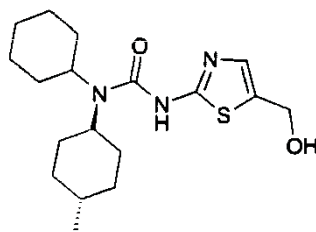
[0274] Preparado en 60% (240 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general C usando *trans*-4-metilciclohexil- ciclohexilamina (195 mg, 1,0 mmol) y 2-amino-5-bromotiazol (179 mg, 1,0 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.4 (br; 1H), 7.25 (s; 1H), 3.48 (m; 2H), 1.12-1.99 (m; 19H), 0.90 (d; 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  401 (M+1).

30

**Ejemplo 25****1-Ciclohexil-3-(5-hidroxi-metil-tiazol-2-il)-1-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-urea**

[0275]



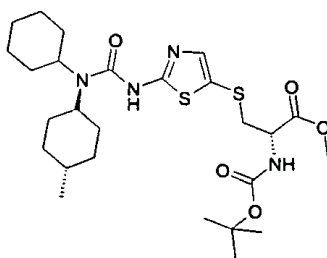
[0276] A una solución de 1-ciclohexil-3-(5-formil-tiazol-2-il)-1-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-urea (175 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió borohidruro de sodio (38 mg, 1 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min y la solución fue vertida en el agua (25 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 20 mL), solución salina (1 x 20 mL), secada (anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentrada hasta obtener *trans*-1-ciclohexil-3-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-1-(4-metil-ciclohexil)-urea en (90%, 158 mg) rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9.20 (m; 1H), 7.22 (s; 1H), 4.74 (s; 2H), 3.63 (br; 1H), 3.43 (m; 2H), 1.04-1.85 (m; 19H), 0.89 (d; 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 352 (M+1).

**Ejemplo 26**

**Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-{2-[*trans*-3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

[0277]



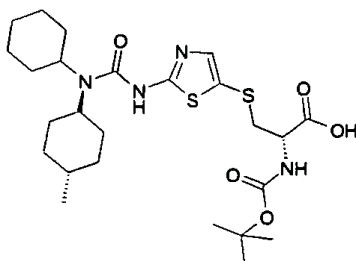
[0278] Preparado en 60% (333 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (D) usando *trans*-3-(5-bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-metil-ciclohexil)-urea (400 mg, 1,0 mmol) y éster metílico de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-cisteína (470 mg, 2,0 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (br; 1H), 7.32 (s; 1H), 6.84 (d; 1H), 3.66 (s; 3H), 3.40 (m; 3H), 3.16 (m; 2H), 1.64-1.82 (m; 16H), 1.44 (s; 9H), 1.1-1.43 (m; 3H), 0.90 (d; 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 555 (M+1).

**Ejemplo 27**

**Ácido propiónico (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-{2-[*trans*-3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-**

[0279]

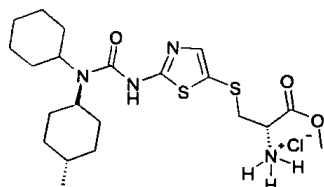


[0280] Preparado en 70% (95 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (F) de éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-{2-[*trans*-3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico (139 mg, 0,25 mmol).

HPLC-MS: *m/z* 541 (M+1).

**Ejemplo 28**

**Cloruro de (S)-2-{2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-1-metoxycarbonil-etil-amonio [0281]**



5

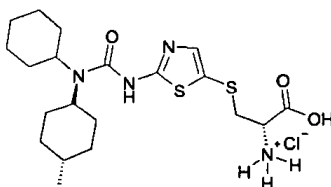
[0282] Preparado en 75% (86 mg) rendimiento como se describe en procedimiento general (M) de éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-{2-[(3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido)-tiazol-5-ilsulfanil]-propiónico (139 mg, 0,025 mmol).

HPLC-MS:  $m/z$  456 (M+1).

10

**Ejemplo 29**

**Cloruro (S)-1-carboxi-2-{2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-etil-amónico [0283]**



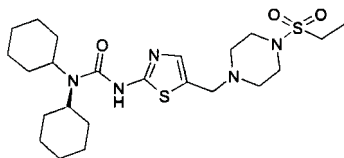
15

[0284] Preparado en 70% (77 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (M) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-{2-[(trans)-3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico (135 mg, 0,25 mmol).

HPLC-MS:  $m/z$  442 (M+1).

**Ejemplo 30**

**Trans-1-ciclohexil-3-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-1-(4-metil-ciclohexil)-urea [0285]**



25

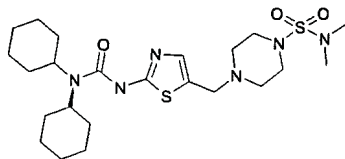
[0286] Preparado en 60% (307 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (B) de trans-1-ciclohexil-3-(5-formil-tiazol-2-il)-1-(4-metil-ciclohexil)-urea (349 mg, 1,0 mmol) e hidrocloreto 1-etanosulfonil-piperazina (215 mg, 1,0 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (br; 1H), 7.12 (s; 1H), 3.66 (s; 2H), 3.42 (m; 2H), 3.29 (m; 4H), 2.93 (q; 2H), 2.56 (m; 4H), 1.60- 1.99 (m; 16H), 1.36 (t; 3H), 0.95-1.35 (m; 3H), 0.88 (d; 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  512 (M+1).

30

**Ejemplo 31**

**Dimetilamida del ácido trans-4-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilmetil}-piperazina-1-sulfónico [0287]**



35

[0288] Preparado en 62% (326 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (B) de trans-1-ciclohexil-3-(5-formil-tiazol-2-il)-1-(4-metil-ciclohexil)-urea (349 mg, 1,0 mmol) e hidrocloreto de dimetilamida del ácido piperazina-1-

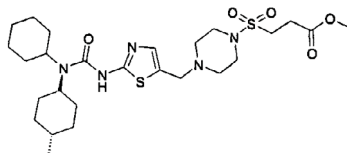
sulfónico (230 mg, 1 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (br; 1H), 7.11 (s; 1H), 3.65 (s; 2H), 3.46 (m; 2H), 3.25 (m; 4H), 2.82 (s; 6H), 2.52 (m; 4H), 1.01- 1.99 (m; 19H), 0.89 (d; 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  527 (M+1).

### Ejemplo 32

**Éster metílico del ácido *trans*-3-(4-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilmetil}-piperazina-1-sulfonil)-propiónico**

[0289]



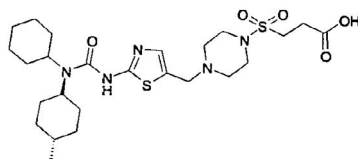
[0290] Preparado en 60% (342 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (B) de *trans*-1-ciclohexil-3-(5-formil- tiazol-2-il)-1-(4-metil-ciclohexil)-urea (349 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 4-(2-metoxicarbonil-etanosulfonil)-piperazina-1-ilo; (273 mg, 1,0 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22 (br; 1H), 7.10 (s; 1H), 3.73 (s; 3H), 3.65 (s; 2H), 3.41 (m; 2H), 3.28 (br; 4H), 3.23 (t; 2H), 2.83 (t; 2H), 2.54 (br; 4H), 1.02-1.94 (m; 19H), 0.88 (d; 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  570 (M+1).

### Ejemplo 33

**Ácido *trans*-3-(4-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilmetil}-piperazina-1-sulfonil)-propiónico**

[0291]



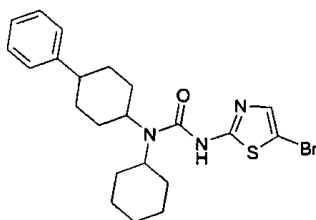
[0292] Preparado en 80% (223 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (F) de éster metílico del ácido *trans*-3-(4-{2-[3-ciclohexil-3-(4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilmetil}-piperazina-1-sulfonil)-propiónico (285 mg, 0,5 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (s; 1H), 6.78 (br; 1H), 3.55 (s; 2H), 3.31 (m; 2H), 3.21 (t; 2H), 3.14 (br; 4H), 2.46 (t; 2H), 2.40 (br; 4H), 1.11-1.87 (m; 19H), 0.84 (d; 3H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  556 (M+1).

### Ejemplo 34

**3-(5-Bromo-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-fenil-ciclohexil)-urea**

[0293]



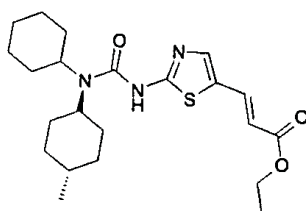
[0294] Preparado en 50% (232 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (C) de ciclohexil-(4-fenil-ciclohexil)-amina (257 mg, 1,0 mmol) y 5-bromo-tiazol-2-ilamina (179 mg, 1,0 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (br; 1H), 7.06-7.25 (m; 6H), 3.68 (m; 1H), 3.42 (m; 1H), 1.56-2.51 (m; 17H), 1.14-1.35 (m; 2H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  463 (M+1).

### Ejemplo 35

**Éster etílico del ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-acrílico**

[0295]



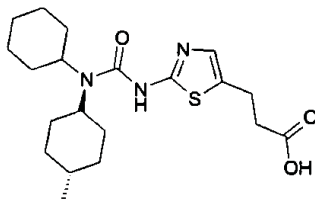
[0296] Una solución de ciclohexil-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-formil-tiazol-2-il)-urea (350 mg, 1,00 mmol) y (carboximetileno)trifenilfosforano (420 mg, 1,20 mmol) en THF (5 mL) fue agitado a 50 °C durante 12h. La mezcla reactiva fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía flash (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc, 4:1) para obtener éster etílico del ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-acrílico (300 mg) en 73 % de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (s; 1H), 7.70 (d; 1H), 7.47 (s; 1H), 6.06 (d; 1H), 4.23 (q; 2H), 3.40 (m; 2H), 1.50-2.00 (m; 12H), 1.40-1.50 (m; 2H), 1.30 (t; 3H), 1.0-1.20 (M; 5H), 0.91 (d; 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 420 (M+1).

### Ejemplo 36

#### Ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-propiónico

[0297]



[0298] Éster etílico del ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-acrílico (200 mg, 0,48 mmol) fue reducido con hidrógeno (60 psi, vaso de reacción por presión) sobre Pd/C (300 mg) para dar éster etílico del ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-propiónico (110 mg) después de purificación (gel de sílice, 20% acetato de etilo en hexanos).

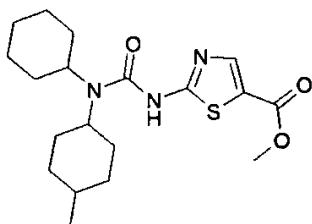
[0299] Éster etílico del ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-propiónico (100 mg) fue hidrolizado según procedimiento general F usando NaOH para dar 85 mg (91 % de rendimiento) de ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(4-*trans*-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-propiónico.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 6.94 (s; 1H), 4.4 (t; 2H), 3.6 (m; 2H), 2.80 (t; 2H), 1.10-1.90 (m; 19H), 0.85 (d; 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 394 (M+1).

### Ejemplo 37

#### Éster metílico del ácido 2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-carboxílico

[0300]



[0301] Preparado en 69 % de rendimiento (8,3 g) como se describe en el procedimiento general (C) de ciclohexil-(4-metilciclohexil)-amina (6,2g, 32 mmol) y metil-2-aminotiazol-5-carboxilato (5,0 g, 31.6 mmol).

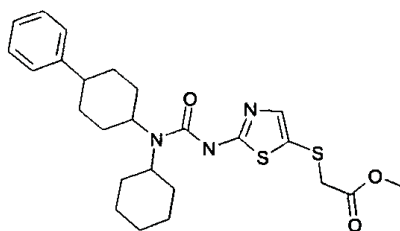
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s; 1H), 3.82 (s; 3H), 3.36 (m; 2H), 1.15-2.00 (m; 19H), 1.02 (d; 3H) ppm; HPLC-MS: *m/z* 380 (M+1).

### Ejemplo 38

#### Éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-fenilciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il}-sulfanil}-acético

[0302]





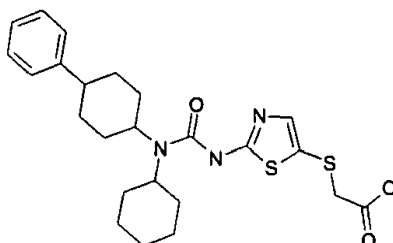
[0303] Preparado en 60 % (292 mg) de rendimiento como se describe en el procedimiento general (D) de 3-(5-bromotiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(4-fenil-ciclohexil)-urea (463 mg, 1,0 mmol) y metiltioglicolato (212 mg, 2,0 mmol).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (br; 1H), 7.42 (s; 1H), 7.18-7.38 (m; 5H), 3.71 (s; 3H), 3.56 (br; 1H), 3.44 (br; 1H), 3.43 (s; 2H), 2.58 (m; 1H), 1.17-2.02 (m; 18H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  488 (M+1).

#### Ejemplo 39

#### Ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(4-fenil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il-sulfanil}-acético

[0304]



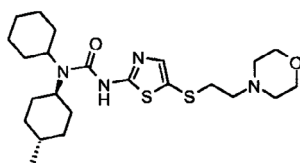
[0305] Preparado en 80 % (190 mg) de rendimiento como se describe en procedimiento general (F) de éster metílico del ácido { 2-[3-ciclohexil-3-(4-fenil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-il-sulfanil}-acético (244 mg, 0,5 mmol).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.02 (br; 1H), (8.32 (br; 1H), 7.14-7.39 (m; 6H), 3.45 (m; 4H), 2.19 (m; 1H), 1.07-1.96 (m; 18H) ppm; HPLC-MS:  $m/z$  474 (M+1).

#### Ejemplo 40

#### 1-Ciclohexil-1-(trans-4-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-tiazol-2-il]-urea

[0306]



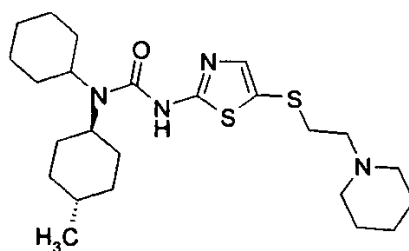
[0307] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(trans-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y N-(2-cloroetil)morfolina.

25 HPLC-MS:  $m/z$  468 (M+1).

#### Ejemplo 41

#### 1-Ciclohexil-1-(trans-4-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-piperidin-1-il-etilsulfanil)-tiazol-2-il]-urea

[0308]



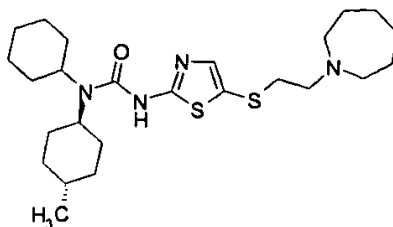
[0309] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(trans-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y N-(2-chloroetil)piperidina  
HPLC-MS:  $m/z$  466 (M+1).

5

**Ejemplo 42**

**3-[5-(2-Azepan-1-il-etilsulfanil)-tiazol-2-il]-1-ciclohexil-1-(trans-4-metil-ciclohexil)-urea**

[0310]



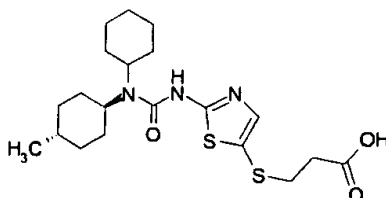
10

[0311] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(trans-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y cloruro de 2-(hexametilenoimino)etilo.  
HPLC-MS:  $m/z$  480 (M+1).

**Ejemplo 43**

15 **Ácido 3-{2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

[0312]



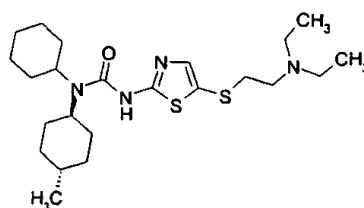
20

[0313] éster etílico del ácido {2-[3-Ciclohexil-3-(trans-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico preparado como se describe en procedimiento general (A) usando ciclohexil-(trans-4-metilciclohexil)-amina y éster etílico del ácido 5-aminotiazol-2-mercaptopropiónico. La hidrólisis usando el procedimiento general (F) dio el compuesto del título.  
HPLC-MS:  $m/z$  426 (M+1).

**Ejemplo 44**

25 **1-Ciclohexil-3-[5-(2-dietilamino-etilsulfanil)-tiazol-2-il]-1-(trans-4-metil-ciclohexil)-urea**

[0314]

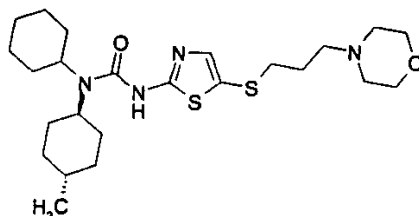


[0315] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(trans-4-metilciclohexil)-3-(5-

tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y 2-clorotrietilamina.  
HPLC-MS:  $m/z$  454 (M+1).

**Ejemplo 45**

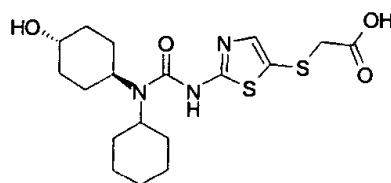
5 **1-Ciclohexil-1-(trans-4-metil-ciclohexil)-3-[5-(3-morfolin-4-il-propilsulfanil)-tiazol-2-il]-urea**  
[0316]



[0317] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(trans-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y 4-(3-cloropropil)morfolina.  
10 HPLC-MS:  $m/z$  482 (M+1).

**Ejemplo 46**

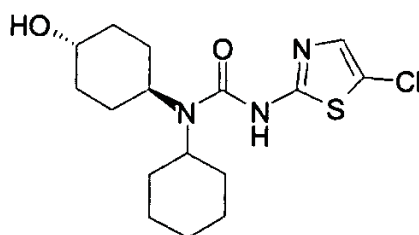
**Ácido { 2-[3-Ciclohexil-3-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**  
[0318]



[0319] Preparado como se describe en el procedimiento general (N) usando [trans-4-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-ciclohexil]-ciclohexil-amina y éster etílico del ácido 5-aminotiazol-2-mercaptoacético.  
15 HPLC-MS:  $m/z$  414 (M+1), HPLC-MS:  $m/z$  414 (M+1). (M+1).

**Ejemplo 47**

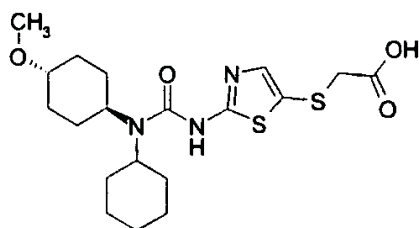
20 **3-(5-Cloro-tiazol-2-il)-1-ciclohexil-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-urea**  
[0320]



[0321] Preparado como se describe en el procedimiento general (N) usando [trans-4-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-ciclohexil]-ciclohexil-amina y 5-cloro 2-aminotiazol.  
25 HPLC-MS:  $m/z$  358 (M+1).

**Ejemplo 48**

30 **Ácido { 2-[3-Ciclohexil-3-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético**  
[0322]



[0323] Preparado como se describe en el procedimiento general (A) y (B) y (F) usando *trans*-4-metoxiciclohexil]-ciclohexil-amina y éster etílico del ácido 5-aminotiazol-2-mercaptoacético.

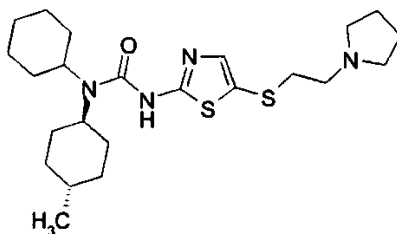
HPLC-MS:  $m/z$  428 (M+1).

5

#### Ejemplo 49

**1-Ciclohexil-1-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-3-[5-(2-pirrolidin-1-il-etilsulfanil)-tiazol-2-il]-urea**

[0324]



10

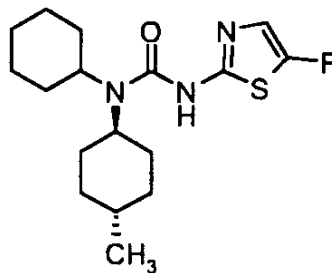
[0325] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y N-(2-cloroetil)pirrolidina.

HPLC-MS:  $m/z$  452 (M+1).

#### Ejemplo 50

**1-Ciclohexil-3-(5-fluoro-tiazol-2-il)-1-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-urea**

[0326]



20

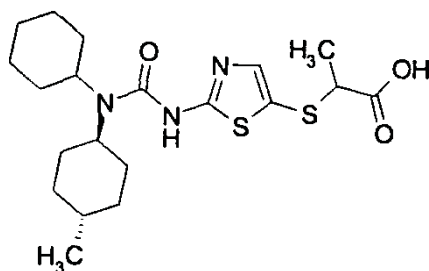
[0327] Preparado como se describe en el procedimiento general (A) y (B) usando ciclohexil-(*trans*-4-metilciclohexil)-amina y 5-fluoro-2-aminotiazol.

HPLC-MS:  $m/z$  340 (M+1).

#### Ejemplo 51

**Ácido 2-{2-[3-Ciclohexil-3-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-propiónico**

[0328]

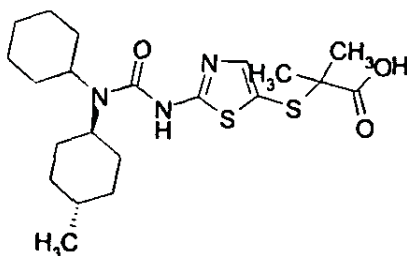


[0329] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y etil-2-bromopropionato.  
HPLC-MS: *m/z* 428 (M+1).

5

**Ejemplo 52**

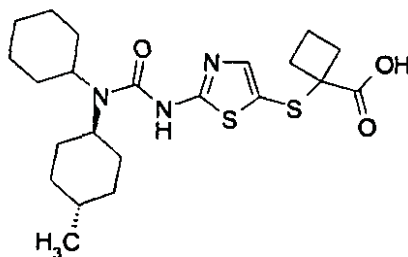
**Ácido 2-{2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico**  
[0330]



[0331] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y etil-2-bromo-2-metil propionato.  
HPLC-MS: *m/z* 441 (M+1).

**Ejemplo 53**

**Ácido 1-{2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-ciclobutanocarboxílico**  
[0332]

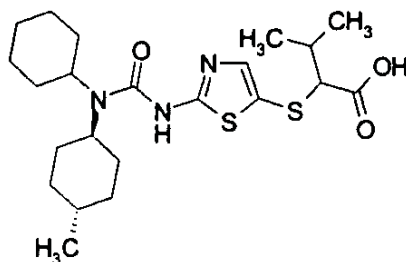


[0333] Preparado como describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y etil-1-bromociclobutano carboxilato.  
HPLC-MS: *m/z* 453 (M+1).

20

**Ejemplo 54**

**Ácido 2-{2-[3-Ciclohexil-3-(*trans*-4-metil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-3-metil-butírico**  
[0334]



[0335] Preparado como se describe en el procedimiento general (H) usando 1-ciclohexil-1-(*trans*-4-metilciclohexil)-3-(5-tiocianato-tiazol-2-il)-urea, ditioeritritol y etil-2-bromoisovalerato.  
HPLC-MS: *m/z* 455 (M+1).

5

## METODOS FARMACOLOGICOS

### Ensayo de Actividad de Glucocinasa (I)

[0336] La actividad de glucocinasa se evalúa espectrométricamente acoplada a la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa para determinar la activación del compuesto de glucocinasa. El ensayo final contiene Hepes 50 mM, pH 7.1, KCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditioneitol 2 mM, NADP 0,6 mM, ATP 1mM, G-6-P deshidrogenasa 0.195 μM (de Roche, 127 671), glucocinasa humana recombinante 15 nM. La glucocinasa es glucocinasa de hígado humano truncada en el terminal N con una etiqueta de His ((His)<sub>8</sub>-VEQILA.....Q466) y se expresa en E.coli como una proteína soluble con actividad enzimática comparable con GK extraído del hígado.

15

[0337] La purificación de esta glucocinasa humana etiquetada con His (hGK) se realiza como sigue: El pelletizado celular de 50 ml de cultivo de E.coli se volvió a suspender en 5 ml de tampón de extracción A (HEPES 25 mM, pH 8.0, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 150 mM, mercaptoetanol 2 mM) con la adición de 0,25 mg/ml de lisozima y 50 μg/ml de azida de sodio. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, 5 ml de tampón de extracción B (NaCl 1.5M, CaCl<sub>2</sub> 100 mM, 0,02 mg/ml de Dnasa 1, tableta de inhibidor de proteasa (Complete® 1697498): 1 tableta por 20 ml tampón) se agregó. El extracto se centrifugó entonces a 15.000 g durante 30 minutos. El sobrenadante resultante se cargó en una columna de Cromatografía de Afinidad a Quelatos Metálicos (MCAC, por sus siglas en inglés) de 1 ml con Ni<sup>2+</sup>. La columna se lavó con 2 volúmenes de tampón A conteniendo imidazol 20 mM y la hGK etiquetada con his enlazada se eluye posteriormente usando un gradiente de 20 minutos de imidazol hasta 500 mM en tampón A. Las fracciones se examinan usando electroforesis en gel SDS, y las fracciones que contienen hGK (MW: 52 KDa) se agrupan. Finalmente se usa una etapa de filtración en gel para pulido final e intercambio de tampón. Las fracciones que contienen hGK se cargan en una columna de filtración en gel Superdex 75 (16/60) y se eluye con tampón B (HEPES 25mM, pH 8.0, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 150 mM, ditioneitol 1 mM). La hGK purificada se examina por electroforesis en gel SDS y espectrometría de masa MALDI y finalmente se agrega glicerol al 20% antes de congelar. El rendimiento a partir de 50 ml de cultivo E. coli generalmente es de aproximadamente 2-3 mg de hGK con una pureza de >90%.

20

25

30

[0338] El compuesto que va a ser probado se agrega en el pozo en una concentración final de DMSO al 2.5% en una cantidad suficiente para dar la concentración deseada del compuesto, por ejemplo 1, 5, 10, 25 ó 50 μM. La reacción se inicia después de agregar la glucosa hasta una concentración final de 2, 5, 10 ó 15 mM. El ensayo usa una placa UV de 96 pozos y el volumen de ensayo final usado es 200 μl/pozo. La placa se incuba a 25°C durante 5 minutos y los cinéticos se miden a 340 nm en un SpectraMax cada 30 segundos durante 5 minutos. Los resultados para cada compuesto se expresan como las veces de activación de la actividad de glucocinasa en comparación con la activación de la enzima de glucocinasa en un ensayo sin compuesto después de que se han sustraído de un "blanco", que está sin enzima glucocinasa y sin compuesto. Los compuestos en cada uno de los Ejemplos exhiben una activación de glucocinasa en este ensayo. El compuesto, que está a una concentración de o debajo de 30 μM da una actividad de glucocinasa 1,5 veces mayor que la que resulta del ensayo sin compuesto, considerando que es un activador de glucocinasa.

35

40

[0339] La sensibilidad a la glucosa de los compuestos se mide a una concentración de compuesto de 10 μM y a concentraciones de glucosa de 5 y 15 mM.

45

### Ensayo de Actividad de Glucocinasa (II)

#### Determinación de la deposición de glucógeno en hepatocitos de rata aislados:

[0340] Se aíslan los hepatocitos de ratas alimentadas a voluntad por una técnica de perfusión de dos etapas. La viabilidad celular, evaluada por exclusión de azul triptano, es consistentemente mayor que el 80%. Las células se colocan en placas

50

de 96 pozos recubiertas con colágeno en un medio basal (Medio 199 (5.5 mM glucosa) complementado con 0.1  $\mu$ M dexametasona, 100 unidades/ml penicilina, 100 mg/ml estreptomina, L-glutamina 2 mM e insulina 1 nM) con FCS al 4% a una densidad celular de 30,000 células/pozo. El medio se reemplaza con medio basal 1 hora después del colocado inicial con objeto de remover las células muertas. El medio se cambia después de 24 horas a medio basal complementado con glucosa 9.5 mM e insulina 10 nM para inducir la síntesis de glucógeno, y se realizan los experimentos al día siguiente. Los hepatocitos se lavan dos veces con tampón A previamente calentada (37°C) (NaCl 117.6 mM, KCl 5.4 mM, Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.82 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5 mM, HEPES 20 mM, NaHCO<sub>3</sub> 9 mM, HSA al 0.1% p/v, y CaCl<sub>2</sub> 2.25 mM, pH 7.4 a 37°C) y se incuban en 100  $\mu$ l de tampón A que contiene glucosa 15 mM y concentraciones incrementadas del compuesto de prueba, tal como por ejemplo 1, 5, 10, 25, 50 ó 100  $\mu$ M, durante 180 minutos. El contenido de glucógeno se mide usando procedimientos estándar (Agius, L. et al, Biochem J. 266, 91-102 (1990)). El compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un incremento importante en el contenido de glucógeno en comparación con el resultado del ensayo sin compuesto, se considera que tiene actividad en este ensayo.

### **Ensayo de Actividad de Glucocinasa (III)**

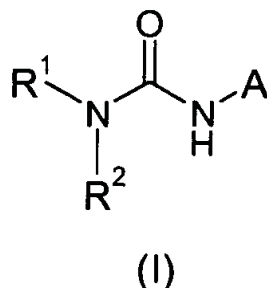
#### **Estimulación de secreción de insulina por activadores de glucocinasa en células INS-1E**

[0341] La línea de célula  $\beta$  INS-1E que responde a la glucosa se cultiva como se describe por Asfari M et al., Endocrinology, 130, 167-178 (1992). Las células se siembran entonces en placas de cultivo de células de 96 pocillos y se hacen crecer a una densidad de aproximadamente  $5 \times 10^4$  por pocillos. La estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa se prueba por la incubación durante 2 horas en tampón Krebs Ringer Hepes a concentraciones de glucosa desde 2.5 hasta 15 mM con o sin la adición de compuestos que activan la glucocinasa en concentraciones de por ejemplo 1, 5, 10, 25, 50 ó 100  $\mu$ M, y los sobrenadantes se colectan para mediciones de concentraciones de insulina por ELISA (n=4). El compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un incremento importante en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa en comparación con los resultados del ensayo sin compuesto, se considera que tiene actividad en este ensayo.

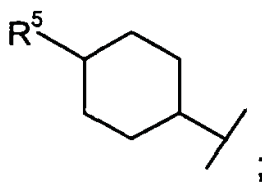
[0342] Aunque la invención se ha descrita e ilustrada con referencia a ciertas formas de realización preferidas de la misma, aquellos expertos en la técnica apreciarán que varios cambios, modificaciones y substituciones pueden hacerse en en la presente invención. Por ejemplo, dosis efectivas diferentes a las dosis preferidas como se establece en la presente pueden aplicarse como una consecuencia de variaciones de acuerdo a las respuestas del mamífero que está siendo tratado para enfermedad(es) mediada(s) por deficiencia en glucocinasa. Similarmente, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de conformidad con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si están presentes portadores farmacéuticos, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleado, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan de conformidad con los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

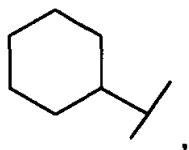
1. Compuesto según la fórmula (I)



5 en donde R<sup>1</sup> es



R<sup>2</sup> es



10 y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>; o
- -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;
- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>2-6</sub>-alquino, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, aril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, heteroarilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, ariltio, heteroariltio, C<sub>3-8</sub>-cicloalquiltio, aril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfenilo, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquiltio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquiloxi, amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilamino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, di-(C<sub>1-6</sub>-alquil)amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfamoilo, di(C<sub>1-6</sub>-alquil)sulfamoilo, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfinamoilo y di(C<sub>1-6</sub>-alquil)sulfinamoilo cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>12</sup>; o
- -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>, -C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o arilo;

25 R<sup>27</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>2-6</sub>-alquino, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>2-6</sub>-alqueno, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, ariloxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C<sub>2-6</sub>-alqueno, heteroarilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroariloxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>1-6</sub>-alquiltio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>HN-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C<sub>2-6</sub>-alqueno, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-N-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> es halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>

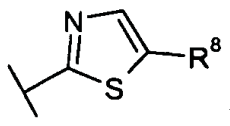


NH<sub>2</sub>;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>; o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con el mismo átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

R<sup>15</sup> es halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

A es



R<sup>8</sup> es seleccionado del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi, ciano, nitro, hidroxi, -CF<sub>3</sub>, -SCN; o
- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alqueno, C<sub>2-6</sub>-alquino, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>2-6</sub>-alquenoiltio, C<sub>1-6</sub>-alquilamino, C<sub>1-6</sub>-alquilsulfenilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, formilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquil-S-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, e hidroxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, aril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, heteroaril-tio-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-oxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilamino, -C(O)-arilo, y -C(O)-heteroarilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalqueno, C<sub>3-8</sub>-cicloalquiltio, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alcoxi, y C<sub>3-6</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>18</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquiltio, C<sub>3-8</sub>-heterociclitio, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-amino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, y -C(O)-C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C<sub>2-6</sub>-alquenoil-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-S-R<sup>21</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)-R<sup>21</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, en donde cada parte alquilo se puede substituir con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>25</sup>; o
- -C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NH-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> y -C<sub>1-6</sub>-alquil-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>26</sup>;

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente representan hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o

R<sup>21</sup> es

- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>2-6</sub>-alqueno, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alquilamino-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; o
- arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, donde la parte arilo o heteroarilo es substituida opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalqueno, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>3-8</sub>-cicloalquenoil-C<sub>1-6</sub>-alquilo;

- $R^{22}$  y  $R^{23}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,  $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, -C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo, arilo, y heteroarilo; o  $R^{22}$  y  $R^{23}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{24}$ ;
- $R^{24}$  es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ -alquilo, hidroxilo- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, -C(O)- $C_{1-6}$ -alquilo, -C(O)- $C_{3-8}$ -cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)- $C_{3-8}$ -heterocicliil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, - $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -heterocicliil- $C_{1-6}$ -alquilo, - $C_{1-6}$ -alquil-C(O)- $C_{3-8}$ -heterociclilo, -C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquil-arilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{29}$ ;
- $R^{25}$  y  $R^{26}$  son independientemente  $C_{1-6}$ -alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi, - $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, -CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- $R^{28}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, - $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con  $C_{1-6}$ -alquilo, -NH<sub>2</sub>, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- $R^{29}$  es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, oxo, -CF<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$ -alquilo, o  $C_{1-6}$ -alcoxi-; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en
- halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, carboxi, y -CF<sub>3</sub>; o
  - -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; o
  - $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-6}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alcoxi, aril- $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio, ariltio, -C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
  - -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>, -C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, y - $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.
3. Compuesto según la reivindicación 2, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en
- halógeno, oxo, y -CF<sub>3</sub>; o
  - -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; o
  - $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, ariltio, -C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{1-6}$ -alquil-C(O)-O- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
  - -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>.
4. Compuesto según la reivindicación 3, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en
- halógeno, y -CF<sub>3</sub>; o
  - metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenil-etilo, metoxi, etoxi, propoxi, feniltio, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
  - -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>.
5. Compuesto según la reivindicación 4, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en
- halógeno, y -CF<sub>3</sub>; o
  - metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenil-etilo, metoxi, etoxi, propoxi, feniltio, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ ; o
  - -C(O)-R<sup>27</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>27</sup>.

6. Compuesto según la reivindicación 5, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en F, Cl,  $-CF_3$ , metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi,  $-C(O)-R^{27}$ ,  $-S(O)_2-NR^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $-S(O)_2-R^{27}$ .
- 5 7. Compuesto según la reivindicación 3, donde  $R^5$  es seleccionado del grupo que consiste en  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $-S(O)_2-R^{27}$  y  $-C(O)-R^{27}$ .
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo,  $-C(O)-CH_3$ ,  $-C(O)-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , y fenilo.
- 10 9. Compuesto según la reivindicación 8, donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo,  $-C(O)-CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)-CH_2-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , y fenilo.
- 15 10. Compuesto según la reivindicación 9, donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, y fenilo.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{2-6}$ -alquino,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{2-6}$ -alqueno, heteroarilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alquiltio- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$ HN- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$   $R^{11}$ N- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$   $R^{11}$ N-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -alquilo, o  $R^{10}$   $R^{11}$ N-C(O)- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .
- 20 12. Compuesto según la reivindicación 11, donde  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{2-6}$ -alqueno, arilo, heteroarilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$ HN- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$   $R^{11}$ N- $C_{1-6}$ -alquilo,  $R^{10}$   $R^{11}$ N-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -alquilo, o  $R^{10}$   $R^{11}$ N-C(O)- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .
- 25 13. Compuesto según la reivindicación 12, donde  $R^{27}$  es  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, arilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .
- 30 14. Compuesto según la reivindicación 13, donde  $R^{27}$  es metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, 1,1,1-trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridilo, tiofeno, imidazol, o tiazol, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{12}$ .
- 35 15. Compuesto según la reivindicación 14, donde  $R^{27}$  es metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, 1,1,1-trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, fenilo, piridilo, tiofeno, imidazol, o tiazol.
- 40 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde  $R^{12}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , o  $C_{1-6}$ -alquilo.
- 45 17. Compuesto según la reivindicación 16, donde  $R^{12}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, etilo o propilo.
18. Compuesto según la reivindicación 17, donde  $R^{12}$  es halógeno, carboxi, metilo, etilo o propilo.
19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $C_{1-6}$ -alquilo, hidroxilo- $C_{1-6}$ -alquilo, carboxi- $C_{1-6}$ -alquilo, fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$ , ó  $R^{13}$  y  $R^{14}$  junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 50 20. Compuesto según la reivindicación 19, donde  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales es substituido opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$ ; o  $R^{13}$  y  $R^{14}$
- 55

junto con el nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 5 21. Compuesto según la reivindicación 20, donde  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, y fenilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{15}$
- 10 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde  $R^{15}$  es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, etilo, o propilo.
23. Compuesto según la reivindicación 22, donde  $R^{15}$  es halógeno, hidroxilo, carboxi,  $-CF_3$ , metilo, o etilo.
- 15 24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en
- halógeno, carboxi, ciano, nitro, hidroxilo,  $-CF_3$ , y  $-SCN$ ; o
  - $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio,  $C_{1-6}$ -alquilamino,  $C_{1-6}$ -alquilsulfenilo,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $O-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-NH-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil-S- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-6}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alcoxi, y  $C_{3-6}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquiltio, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
  - arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, aril- $C_{1-6}$ -alcoxi, heteroaril- $C_{1-6}$ -alcoxi, heteroaril-tio- $C_{1-6}$ -alquilo, ariloxi, heteroariloxi, y heteroariltio, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{17}$ ; o
  - $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $C_{3-8}$ -cicloalqueno,  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{3-8}$  cicloalquenoil- $C_{1-8}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{18}$ ; o
  - $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -heterociclil- $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{3-8}$ -heterociclitio, y  $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
  - $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil-S- $R^{21}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil-S(O)- $R^{21}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil-S(O) $_2$ - $R^{21}$ ,  $-S(O)_2-R^{21}$  y  $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ , donde cada parte alquilo puede ser sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{25}$ ; o
  - $-C(O)NR^{22}R^{23}$ , y  $-C_{1-6}$  alquil- $C(O)NR^{22}R^{23}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{26}$ .
- 20
- 25
- 30
- 35 25. Compuesto según la reivindicación 24, donde  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en
- halógeno, carboxi, ciano, y  $-CF_3$ ; o
  - $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alqueno,  $C_{1-6}$ -alcoxi,  $C_{1-6}$ -alquiltio,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)-O-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alquil- $O-C(O)-C_{1-6}$ -alquilo,  $-C_{1-6}$ -alcoxi- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $C_{3-8}$ -cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
  - arilo, heteroarilo, aril- $C_{1-6}$ -alquilo, y heteroaril- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{17}$ ; o
  - $C_{3-8}$ -cicloalquilo, y  $C_{3-8}$  cicloalquil- $C_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{18}$ ; o
  - $C_{3-8}$ -heterociclilo,  $C_{3-8}$ -heterociclil- $C_{1-6}$ -alquilo, y  $-C(O)-C_{3-8}$ -heterociclilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{16}$ ; o
  - $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-C_{1-6}$ -alquil- $NR^{19}R^{20}$ ,  $-S(O)_2-R^{21}$  y  $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ , cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte alquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{25}$ ; o
  - $-C(O)NR^{22}R^{23}$ , y  $-C_{1-6}$ -alquil- $C(O)NR^{22}R^{23}$  cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^{26}$ .
- 40
- 45
- 50
26. Compuesto según la reivindicación 25, donde  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en

- halógeno, carboxi y-CF<sub>3</sub>; o
- C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>1-6</sub>-alcoxi, C<sub>1-6</sub>-alquiltio, -C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo y -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- 5 • fenilo, bencilo, y heteroariltio, donde heteroarilo es piridilo or imidazolilo, y donde cada arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente en la parte arilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>; o
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente en la parte cicloalquilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>18</sup>; o
- 10 • pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o
- -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>.

15 27. Compuesto según la reivindicación 26, donde R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, carboxi, -CF<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>; o heteroariltio, en donde heteroarilo es piridilo o imidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente en la parte heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>, o pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R<sup>16</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>21</sup>.

25 28. Compuesto según la reivindicación 27, donde R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado de Cl, F, Br, -CF<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, y -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>, o heteroariltio, en donde heteroarilo es piridilo o imidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente en la parte heteroarilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>, o pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>16</sup>.

30 29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> o -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo.

35 30. Compuesto según la reivindicación 29, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-propilo, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

40 31. Compuesto según la reivindicación 30, donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, oxo, carboxi, -CF<sub>3</sub>, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-propilo, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

45 32. Compuesto según la reivindicación 29, donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, y R<sup>18</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo o -C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>.

50 33. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente representa hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxilo-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, fenilo, naftilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> y -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste

en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

5 34. Compuesto según la reivindicación 33, donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-NR<sup>22</sup> R<sup>23</sup>, y naftilo, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

15 35. Compuesto según la reivindicación 33, donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, y C<sub>1-6</sub>-alquilo, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

20 36. Compuesto según la reivindicación 35, donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, y propilo, o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperacínilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

25 37. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, donde R<sup>21</sup> es

- C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sup>22</sup> R<sup>23</sup> o hidroximetilo; o
- fenilo, naftilo, o fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, o C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo.

30 38. Compuesto según la reivindicación 37, donde R<sup>21</sup> es

- metilo, etilo, propilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, o carboxi-propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, o hidroxipropilo; o
- fenilo, naftilo, o fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>; o
- C<sub>3-8</sub> cicloalquilo, o C<sub>3-8</sub> cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo.

35 39. Compuesto según la reivindicación 38, donde R<sup>21</sup> es

- metilo, etilo, carboxi-metilo, carboxi-etilo, o carboxi-propilo; o
- fenilo, naftilo, o fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, donde la parte arilo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

40 40. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, donde R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub> alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, fenilo, y naftilo, o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

45 41. Compuesto según la reivindicación 40, donde R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, y naftilo, o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

50 42. Compuesto según la reivindicación 41, donde R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico es pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, o morfolinilo, el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>24</sup>.

60 43. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, donde R<sup>24</sup> es halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-

- alquilo, hidroxil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxi-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquil-arilo, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es piridilo o pirimidilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.
- 5
44. Compuesto según la reivindicación 43, donde R<sup>24</sup> es halógeno, hidroxil, carboxil, oxo, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, hidroxil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroaril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y heteroarilo es piridilo o pirimidilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.
- 10
45. Compuesto según la reivindicación 44, donde R<sup>24</sup> es halógeno, carboxil, oxo, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.
- 15
46. Compuesto según la reivindicación 45, donde R<sup>24</sup> es carboxil, oxo, C<sub>1-6</sub>-alquilo, carboxil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, arilo, aril-C<sub>1-6</sub>-alquilo, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>-heterociclilo, C<sub>3-8</sub>-heterocicliil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, donde arilo es fenilo o naftilo, y donde cada fracción cíclica es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>29</sup>.
- 20
47. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, donde R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son independientemente C<sub>1-6</sub>-alquilo, halógeno, hidroxil, carboxil, o -CF<sub>3</sub>.
- 25
48. Compuesto según la reivindicación 47, donde R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, halógeno, hidroxil, carboxil, o -CF<sub>3</sub>.
- 30
49. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, donde R<sup>28</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, fenilo, fenil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, donde heteroarilo es imidazolilo, piridilo o pirimidilo
- 35
50. Compuesto según la reivindicación 49, donde R<sup>28</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo, -C<sub>1-6</sub>-alquil-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>-alquilo, o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 40
51. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, donde R<sup>29</sup> es halógeno, carboxil, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alquilo, o C<sub>1-6</sub>-alcoxi.
- 45
52. Compuesto según la reivindicación 1 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.
- 50
53. Compuesto según la reivindicación 52 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético.
- 55
54. Compuesto según la reivindicación 1 que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.
- 60
55. Compuesto según la reivindicación 54 que es éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético.
56. Compuesto según la reivindicación 1 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.
57. Compuesto según la reivindicación 56 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético.
58. Compuesto según la reivindicación 1 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.
59. Compuesto según la reivindicación 58 que es ácido {2-[3-ciclohexil-3-(trans-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético.
60. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 para uso como medicamento.

61. Combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 y una o más sustancias activas.
- 5 62. Combinación según la reivindicación 61, donde sustancias activas adicionales se seleccionan de agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes.
63. Combinación según la reivindicación 62, donde la sustancia activa es metformina.
- 10 64. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 o una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63, y uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 15 65. Composición farmacéutica según la reivindicación 64, en una forma de dosis unitaria, que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto.
- 20 66. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, o la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63, o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 64 a 65 para el tratamiento de una indicación seleccionada a partir del grupo que consiste en hiperglucemia, IGT, síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, dislipidemia, hipertensión y obesidad.
- 25 67. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperglucemia, IGT, síndrome X, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.
- 30 68. Ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.
- 35 69. Ácido {2-[3-ciclohexil-3-(*trans*-4-propoxi-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.
- 40 70. Ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.
- 45 71. Ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-trifluorometil-ciclohexil)-ureido]-tiazol-5-ilsulfanil}-acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.
- 50 72. Éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.
73. Éster metílico del ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionado del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.
- 55 74. Ácido {2-[3-ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.
75. Ácido {2-[3-Ciclohexil-3-(4-metilciclohexil)ureideo]tiazol-5-ilsulfanil}acético o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión, y obesidad.